



(51) МПК
C07D 235/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011120042/04, 21.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 22.10.2008 **IB PCT/IB2008/054351**

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2012 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 20.05.2014 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **US 6 268 377 B1**, 31.07.2001. **RU**
2041211 C1, 09.08.1995

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 23.05.2011

(86) Заявка РСТ:
IB 2009/054637 (21.10.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/046857 (29.04.2010)

Адрес для переписки:
 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
 секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

**Штефан АБЕЛЕ (СН),
 Стефани КОМБЕ (СН),
 Жак-Алексис ФЮНЕЛЬ (СН),
 Курт ХИЛЬПЕРТ (СН),
 Франсис ЮБЛЕ (СН),
 Катарина РАЙХЕНБЭХЕР (СН),
 Дорте РЕННЕБЕРГ (СН),
 Маркус ФОН РАУМЕР (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
 (СН)**

(54) **СОЛИ (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{{3(4,7-ДИМЕТОКСИ-1Н-БЕНЗОИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)ПРОПИЛ}МЕТИЛАМИНО}ЭТИЛ)-5-ФЕНИЛБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТ-5-ЕН-2-ИЛОВОЙ ИЗОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ**

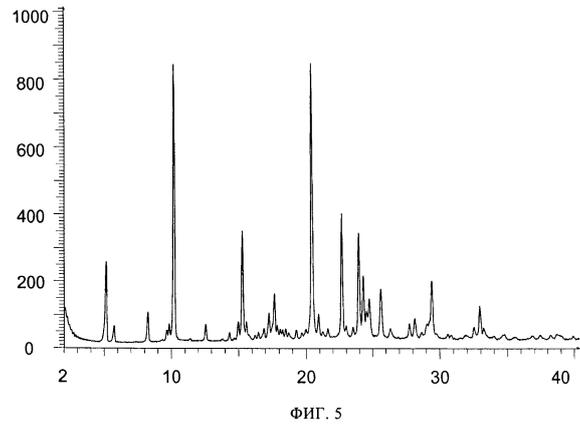
(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к кристаллической соли (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{{3-(4,7-диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил}метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе указанной выше кристаллической соли и применению указанной кристаллической соли для получения

фармацевтической композиции. Технический результат: получена кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{{3-(4,7-диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил}метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты, которая может быть полезна в качестве блокатора кальциевых каналов L/T-типа. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 11 ил., 10 табл., 6 пр.

RU 2 516 247 C2

RU 2 516 247 C2



ФИГ. 5

RU 2516247 C2

RU 2516247 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 235/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011120042/04, 21.10.2009

(24) Effective date for property rights:
21.10.2009

Priority:

(30) Convention priority:
22.10.2008 IB PCT/IB2008/054351

(43) Application published: 27.11.2012 Bull. № 33

(45) Date of publication: 20.05.2014 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 23.05.2011

(86) PCT application:
IB 2009/054637 (21.10.2009)(87) PCT publication:
WO 2010/046857 (29.04.2010)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
sektcija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"

(72) Inventor(s):

Shtefan ABELE (CH),
Stefani KOMBE (CH),
Zhak-Aleksis FJuNEL' (CH),
Kurt KhIL'PERT (CH),
Fransis JuBLE (CH),
Katarina RAJKhENBEhKhER (CH),
Dorte RENNEBERG (CH),
Markus FON RAUMER (CH)

(73) Proprietor(s):

AKTELION FARMAS'JuTIKLZ LTD (CH)

(54) (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3(4,7-DIMETHOXY-1H-BENZOIMIDAZOL-2-YL)PROPYL]METHYLAMINO}ETHYL)-5-PHENYLBICYCLO[2,2,2]OCT-5-EN-2-YL ISOBUTYRIC ACID SALTS

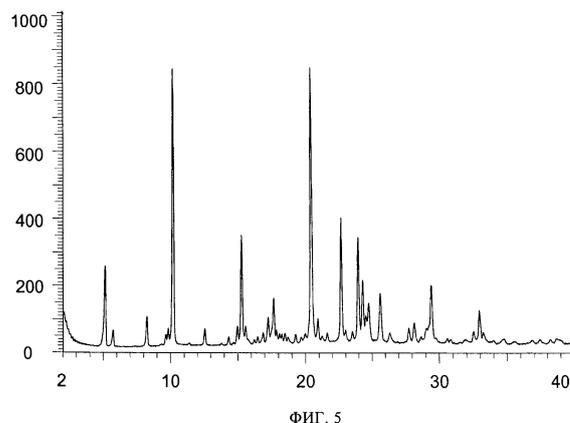
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to a crystalline salt of (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimethoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)propyl]methylamino}ethyl)-5-phenylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl isobutyric acid ester. Also, the invention refers to a pharmaceutical composition of the above crystalline salt and using the above crystalline salt for preparing the pharmaceutical composition.

EFFECT: what is prepared is the crystalline salt of (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimethoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)propyl]methylamino}ethyl)-5-phenylbicyclo[2,2,2]oct-5-en-2-yl isobutyric acid ester that can be effective as a L/T-type calcium channel blocker.

15 cl, 11 dwg, 10 tbl, 6 ex



Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим солевым формам (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино} этил)-5-фенилбизкло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты (здесь далее как «СОЕДИНЕНИЕ») или его энантиомеров, способам их получения, 5 фармацевтическим композициям, содержащим данные кристаллические формы, и к применению данных форм в качестве блокаторов кальциевых каналов при лечении или предотвращении хронической стабильной стенокардии, гипертензии, ишемии (почечной или сердечной), сердечной аритмии, включая мерцательную аритмию, гипертрофии сердца или застойной сердечной недостаточности. Формы настоящего изобретения 10 также могут быть использованы сами по себе или в фармацевтических композициях, для лечения заболеваний почек, диабета и его последствий, гиперальдостеронизма, эпилепсии, невропатической боли или рака у людей и других млекопитающих.

Предпосылки создания изобретения

Многие сердечно-сосудистые заболевания связаны с «кальциевой перегрузкой», 15 возникающей из-за аномального инфлюкса кальция через клеточную мембрану клеток гладкой мускулатуры сердца и сосудов. Существует 3 основных пути, по которым внеклеточный кальций может попадать в такие клетки: 1) каналы активированных кальцием рецепторов, 2) управляемые лигандами кальциевые каналы и 3) управляемые напряжением кальциевые каналы (VOCs).

VOCs подразделяют на 6 основных категорий: L (стойкие), T (переходные), N (нейрональные), P (клетки Пуркинье), Q (после P), и R (остаточные или резистентные). 20

Кальциевые каналы L-типа отвечают за внутреннее движение кальция, которое вызывает сокращение в клетках сердца и гладкой мускулатуры, приводя к мнимому использованию блокаторов, указанных каналов, в сердечно-сосудистой области. С 25 этой точки зрения блокаторы кальциевых каналов L-типа используются в клинической практике с начала шестидесятых годов, и в настоящее время рекомендуются в качестве первоочередного лечения для систолическо-диастолической гипертензии и стенокардии.

Кальциевые каналы T-типа обнаружены в различных тканях, таких как сердечная и периферическая сосудистая система, синусно-предсердный узел и волокна Пуркинье, 30 мозг, надпочечники, а также в почках. Такое широкое распространение вызывает мнимую сердечно-сосудистую защиту блокаторов каналов T-типа, что приводит к появлению нарушений сна, отклонений в поведении, депрессии, мигрени, гиперальдостеронемии, преждевременным родам, непроизвольному мочеиспусканию, старению мозга или нейродегенеративным заболеваниям, например болезни 35 Альцгеймера.

Мибефрадил (Posicor®), первый блокатор кальциевых каналов L-типа и T-типа, продемонстрировал превосходный эффект по сравнению с блокаторами кальциевых каналов, ориентированными преимущественно на L-каналы.

Мибефрадил использовался для лечения гипертензии и стенокардии без проявления 40 отрицательных побочных эффектов, часто наблюдаемых при использовании блокаторов L-каналов, таких как инотропия, рефлексивная тахикардия, сосудосуживающий выброс гормонов или периферический отек. Кроме того, Мибефрадил проявлял потенциальный кардиопротективный эффект (Villame, Cardiovascular Drugs and Therapy, 15, 41-28, 2001; Ramires, J. Mol. Cell. Cardiol., 1998, 30, 475-83), ренальный защитный эффект (Honda, Hypertension 19, 2031-37, 2001), и демонстрировал положительный эффект при лечении 45 сердечной недостаточности (Clozel, Proceedings Association American Physicians, 1999, 111, 429-37).

Несмотря на огромный спрос на соединения такого профиля, Мибефрадил был изъят

из обращения в 1998 году (спустя год после его появления) по причине нежелательных лекарственных взаимодействий СУР 3А4. Кроме того, также были отмечены ECG-отклонения (т.е. продолжительное время QT) и взаимодействия, опосредованные MDR-1 оттоком дигоксина (du Souich, Clin Pharmacol Ther 67, 249-57. 2000; Wandel, Drug Metab Despos 2000, 28, 895-8).

В настоящее время было установлено, что при определенных условиях могут быть обнаружены кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ ((1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты). Данные кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ являются новыми и обладают преимущественными свойствами, особенно по сравнению со свободным основанием (WO 2008/132679) или дигидрохлоридной солью СОЕДИНЕНИЯ. Данные преимущества заключаются в лучшей текучести, лучшей растворимости, меньшей гигроскопичности, улучшенной воспроизводимости при получении (например, лучшими параметрами фильтрования, лучшей воспроизводимостью образования, лучшей седиментацией), определенной морфологии и/или лучшей стабильности во времени.

Описание чертежей

На фиг.1 показана порошковая рентгенограмма дисоли соляной кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно ссылочному примеру С1. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2 Тета (2 θ) (указаны избранные пики из интервала 2-40° 2 Тета, с относительной интенсивностью более 10%): 3,02° (100%), 9,19° (88%), 9,77° (81%), 10,81° (16%), 12,50° (19%), 12,94° (21%), 13,15° (30%), 14,30° (26%), 14,62° (24%), 15,36° (66%), 16,14° (37%), 17,08° (73%), 18,12° (76%), 19,46° (45%), 19,71° (40%), 20,54° (35%), 20,92° (31%), 21,17° (29%), 21,56° (41%), 22,47° (29%), 22,90° (22%), 23,99° (24%), 25,41° (52%), 26,05° (31%), 26,90° (32%), 27,28° (24%) и 28,45° (37%).

На фиг.2 показана порошковая рентгенограмма дисоли метансульфоново́й кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно примеру С2. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2 Тета (2 θ) (указаны избранные пики из интервала 2-40° 2 Тета, с относительной интенсивностью более чем 10%): 3,97° (100%), 7,21° (42%), 10,00° (39%), 14,09° (40%), 14,45° (29%), 15,99° (55%), 16,38° (22%), 17,16° (51%), 18,12° (44%), 18,34° (53%), 18,60° (19%), 19,38° (25%), 20,62° (35%), 21,02° (74%), 21,79° (18%), 22,24° (25%), 26,66° (30%) и 27,63° (29%).

На фиг.3 показана порошковая рентгенограмма дисоли толуолсульфоново́й кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно примеру С3. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2 Тета (2 θ) (указаны избранные пики из интервала 2-40° 2 Тета, с относительной интенсивностью более чем 10%): 4,35° (31%), 5,79° (100%), 7,43° (16%), 8,62° (17%), 10,93° (19%), 11,51° (31%), 13,98° (34%), 15,81° (26%), 18,06° (30%), 19,00° (20%), 19,39° (21%), 19,84° (31%), 20,30° (25%) и 25,51° (20%).

На фиг.4 показана порошковая рентгенограмма сульфата СОЕДИНЕНИЯ в

кристаллической форме, полученного согласно примеру С4. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных
5 углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $2-30^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $2,85^\circ$ (100%), $8,50^\circ$ (21%), $9,50^\circ$ (28%), $11,78^\circ$ (85%), $13,26^\circ$ (41%), $13,69^\circ$ (51%), $14,19^\circ$ (82%), $15,78^\circ$ (40%), $16,47^\circ$ (39%), $17,12^\circ$ (38%), $18,91^\circ$ (40%), $19,48^\circ$ (43%), $26,77^\circ$ (65%) и $27,24^\circ$ (63%).

На фиг.5 показана порошковая рентгенограмма дисоли малеиновой кислоты
10 СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно примеру С5. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых
15 скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $2-40^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $5,07^\circ$ (26%), $8,19^\circ$ (12%), $10,15^\circ$ (93%), $15,26^\circ$ (39%), $17,20^\circ$ (12%), $17,61^\circ$ (18%), $20,39^\circ$ (100%), $20,88^\circ$ (12%), $22,63^\circ$ (47%), $23,93^\circ$ (43%), $24,27^\circ$ (26%), $24,51^\circ$ (13%), $24,73^\circ$ (17%), $25,61^\circ$ (21%), $29,42^\circ$ (25%) и $32,93^\circ$ (16%).

На фиг.6 показана порошковая рентгенограмма полуторной соли фумаровой кислоты
20 СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно примеру С6. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых
25 скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $2-40^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $5,27^\circ$ (57%), $8,05^\circ$ (100%), $12,93^\circ$ (18%), $15,20^\circ$ (10%), $15,50^\circ$ (20%), $19,45^\circ$ (14%), $20,31^\circ$ (31%), $20,61^\circ$ (62%), $21,11^\circ$ (27%), $22,77^\circ$ (15%), $25,42^\circ$ (11%), $26,22^\circ$ (11%) и $31,27^\circ$ (21%).

На фиг.7 показана порошковая рентгенограмма дисоли бромистоводородной кислоты
30 СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно примеру С7. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 1, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых
35 скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $2-40^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $3,1^\circ$ (59%), $6,2^\circ$ (28%), $9,3^\circ$ (18%), $14,4^\circ$ (11%), $15,6^\circ$ (100%), $17,3^\circ$ (33%), $18,1^\circ$ (15%), $19,4^\circ$ (20%), $20,0^\circ$ (37%), $21,4^\circ$ (14%), $22,8^\circ$ (16%) и $34,8^\circ$ (43%).

На фиг.8 показана порошковая рентгенограмма полуторной соли Нафталин-1,5-
дисульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной
40 согласно общей методике получения солей. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 2, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная
интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции
2 Тета (2θ) (указаны избранные пики из интервала $8-26,5^\circ 2\theta$, с относительной
интенсивностью более чем 10%): $9,9^\circ$ (40%), $10,4^\circ$ (18%), $12,8^\circ$ (42%), $14,2^\circ$ (100%), $15,0^\circ$
45 (73%), $18,3^\circ$ (68%), 19° (54%), $20,1^\circ$ (39%), $20,6^\circ$ (48%), $21,3^\circ$ (83%), $23,8^\circ$ (13%), $24,9^\circ$ (14%)
и $26,2^\circ$ (22%).

На фиг.9 показана порошковая рентгенограмма дисоли бензолсульфоновой кислоты
СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно общей методике

получения солей. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 2, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $8-26,5^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%); $8,1^\circ$ (16%), $8,5^\circ$ (18%), $10,9^\circ$ (20%), $11,4^\circ$ (16%), $12,3^\circ$ (20%), $12,6^\circ$ (37%), $12,9^\circ$ (22%), $13,4^\circ$ (55%), $14,6^\circ$ (32%), $15,3^\circ$ (37%), $16,1^\circ$ (27%), $17,5^\circ$ (71%), $17,9^\circ$ (37%), $19,1^\circ$ (22%), $19,4^\circ$ (25%), $20,1^\circ$ (46%), $21,3^\circ$ (91%), $21,8^\circ$ (46%), $22,7^\circ$ (100%), $23,6^\circ$ (18%), $24,5^\circ$ (20%) и $25,5^\circ$ (21%).

На фиг.10 показана порошковая рентгенограмма дисоли этансульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно общей методике получения солей. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 2, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $8-26,5^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $9,6^\circ$ (25%), $9,9^\circ$ (21%), $10,5^\circ$ (23.3%), $11,2^\circ$ (27%), $11,9^\circ$ (17%), $12,9^\circ$ (48%), $14,5^\circ$ (53%), $15,0^\circ$ (40%), $15,7^\circ$ (100%), $16,5^\circ$ (65%), $17,0^\circ$ (40%), $17,7^\circ$ (49%), $19,0^\circ$ (67%), $19,7^\circ$ (69%), $20,4^\circ$ (68%), $21,5^\circ$ (55%), $22,6^\circ$ (67%) и $23,3^\circ$ (47%).

На фиг.11 показана порошковая рентгенограмма дисоли нафталин-2-сульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме, полученной согласно общей методике получения солей. На данной рентгенограмме, полученной с использованием способа 2, показаны пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком диаграммы, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в круглых скобках) при измеренных углах рефракции 2θ (указаны избранные пики из интервала $8-26,5^\circ 2\theta$, с относительной интенсивностью более чем 10%): $9,8^\circ$ (98%), $11,2^\circ$ (45%), $11,8^\circ$ (24%), $13,7^\circ$ (20%), $14,6^\circ$ (33%), $15,6^\circ$ (100%), $16,9^\circ$ (90%), $19,4^\circ$ (96%), $22,4^\circ$ (45%) и $23,9^\circ$ (23%).

На порошковых рентгенограммах на фиг.1-11 угол рефракции 2θ отображен на горизонтальной оси, а количество импульсов на вертикальной оси.

Подробное описание изобретения

1) Настоящее изобретение относится к кристаллической соли, в частности к существо чистоты кристаллической соли, СОЕДИНЕНИЯ ((1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино} этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты), где указанная кристаллическая соль состоит из:

- 1 эквивалента СОЕДИНЕНИЯ,

- кислотной компоненты, состоящей из 1-2 эквивалентов кислоты, выбранной из группы, состоящей из бромистоводородной кислоты, серной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, метансульфоновой кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты и этансульфоновой кислоты; и

- 0-5 эквивалентов воды.

2) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 1), в которой СОЕДИНЕНИЕ является энантиомерно обогащенным (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино} этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловым эфиром изомаляной кислоты.

3) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 1), в которой СОЕДИНЕНИЕ является энантиомерно обогащенным (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил] метиламино} этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловым эфиром изомаасляной

5 кислоты.

4) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 1), в которой СОЕДИНЕНИЕ представляет собой (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил] метиламино} этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомаасляной кислоты в

10 энантиомерно обогащенной форме, имеющей отрицательное оптическое вращение.

5) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-4), в которой указанная кристаллическая соль содержит 0-3 (в частности 0,5-3, особенно 1-2) эквивалентов воды.

6) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-4), в которой указанная кристаллическая соль содержит 0 эквивалентов воды.

15

7) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-6), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов

20 бромистоводородной кислоты, 1 или 2 эквивалентов серной кислоты, 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов малеиновой кислоты, 1-2 (особенно 1,5) эквивалентов фумаровой кислоты, 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов метансульфоновой кислоты, 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов пара-толуолсульфоновой кислоты, 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов бензолсульфоновой кислоты, 1-2 (особенно 1,5) эквивалентов нафталин-

25

1,5-дисульфоновой кислоты, 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов нафталин-2-сульфоновой кислоты или 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов этансульфоновой кислоты. В подварианте осуществления изобретения кислотная компонента указанной кристаллической соли предпочтительно состоит из 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты, 1 или 2 эквивалентов серной кислоты, 2 эквивалентов малеиновой кислоты,

30

1-2 (особенно 1,5) эквивалентов фумаровой кислоты, 2 эквивалентов метансульфоновой кислоты, 2 эквивалентов пара-толуолсульфоновой кислоты или 2 эквивалентов бензолсульфоновой кислоты. В другом подварианте изобретения кислотная компонента кристаллической соли предпочтительно состоит из 1 или 2 (особенно 2) эквивалентов малеиновой кислоты или 1 или 2 (особенно 1,5) эквивалентов фумаровой кислоты.

35

8) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты. Подвариант осуществления изобретения относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-5) или 7), в которой кислотная компонента

40

кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты, при этом в которой кристаллическая соль содержит 3 эквивалента воды.

9) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1 или 2 эквивалентов серной кислоты.

45

10) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов малеиновой кислоты.

11) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической

соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1-2 (особенно 1, 5) эквивалентов фумаровой кислоты.

5 12) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов метансульфоновой кислоты.

13) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов пара-толуолсульфоновой
10 кислоты.

14) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов бензолсульфоновой кислоты.

15 15) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1-2 (особенно 1,5) эквивалентов нафталин-1, 5-дисульфоновой кислоты.

16) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента
20 указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов нафталин-2-сульфоновой кислоты.

17) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 1)-7), в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов этансульфоновой кислоты.

25 18) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли, в частности по существу чистой кристаллической соли, СОЕДИНЕНИЯ по варианту 1) или 10), при этом указанная кристаллическая соль состоит из:

- 1 эквивалента СОЕДИНЕНИЯ или энантимерно обогащенного СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов 2)-4);
- 30 - 2 эквивалентов малеиновой кислоты; и
- 0 эквивалентов воды.

19) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 10) или 18), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $10,15^\circ$, $20,39^\circ$ и $22,63^\circ$.

35 20) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 10) или 18), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $5,07^\circ$, $8,19^\circ$, $10,15^\circ$, $15,26^\circ$, $17,61^\circ$, $20,39^\circ$, $22,63^\circ$, $23,93^\circ$, $24,27^\circ$ и $25,61^\circ$.

40 21) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 10) или 18), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.5.

22) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 10) или 18)-21), имеющая температуру плавления около 147°C , определенную дифференциальной сканирующей калориметрией, с
45 использованием методики, раскрытой в настоящей заявке.

23) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической соли по одному из вариантов 10) или 18)-22), полученной путем:

1. кипячения раствора СОЕДИНЕНИЯ (682 г, 84% масс./масс., 1,05 ммоль) в EtOAc

(6,3 л, 11 объемов);

2. добавления малеиновой кислоты (256 г, 2,2 моля, 2,1 экв.), растворенной в MeOH (630 мл, 1,1 объема);

3. перемешивания полученной смеси при кипячении в течение 15 мин и охлаждении до 65-68°C в течение 30 мин;

4. необязательно добавления 0,04% масс./масс. затравочных кристаллов;

5. охлаждения смеси до 40°C в течение 3 ч;

6. охлаждения смеси до 20°C в течение 1 ч;

7. фильтрования твердого вещества под давлением азота 0,2 бар и его промывания EtOAc (1500 мл, 2,6 объема); и

8. сушки твердого вещества под 1 атмосферой азота в течение 24 ч.

24) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 8), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 9,3°, 15,6° и 17,3°.

25) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 8) или 24), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 6,2°, 9,3°, 15,6°, 17,3°, 18,1°, 19,4°, 20,0° и 22,8°.

26) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 8), 24) или 25), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.7.

27) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 11), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 5,27°, 8,05° и 20,61°.

28) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 11) или 27), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 5,27°, 8,05°, 12,93°, 19,45°, 20,61°, 21,11° и 31,27°.

29) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 11), 27) или 28), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.6.

30) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 11) или 27)-29), имеющей температуру плавления около 180°C, определенную дифференциальной сканирующей калориметрией, с использованием методики, раскрытой в настоящей заявке.

31) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 12), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 7,21° и 10,00°.

32) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 12) или 31), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 3,97°, 7,21°, 10,00°, 15,99°, 17,16° и 21,02°.

33) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 12), 31) или 32), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.2.

34) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 13), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 5,79° и 19,84°.

35) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 13) или 34), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $4,35^\circ$, $5,79^\circ$, $10,93^\circ$, $13,98^\circ$, $15,81^\circ$ и $19,84^\circ$.

5 36) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 13), 34) или 35), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.3.

37) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 14), характеризующейся наличием пиков на
10 порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $13,4^\circ$, $17,5^\circ$ и $21,3^\circ$.

38) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 14) или 37), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $12,6^\circ$, $13,4^\circ$, $14,7^\circ$, $17,5^\circ$, $21,3^\circ$ и $22,7^\circ$.

15 39) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 14), 37) или 38), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.9.

40) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 15), характеризующейся наличием пиков на
20 порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $9,9^\circ$, $14,2^\circ$ и $21,3^\circ$.

41) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 15) или 40), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $9,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$, $20,1^\circ$, $20,6^\circ$ и $21,3^\circ$.

25 42) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 15), 40) или 41), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.8.

43) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 16), характеризующейся наличием пиков на
30 порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $9,8^\circ$, $11,2^\circ$ и $15,6^\circ$.

44) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 16) или 43), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $9,8^\circ$, $11,2^\circ$, $15,6^\circ$, $22,4^\circ$ и $23,9^\circ$.

35 45) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 16), 43) или 44), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.11.

46) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 17), характеризующейся наличием пиков на
40 порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $11,2^\circ$, $15,7^\circ$ и $20,4^\circ$.

47) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 17) или 46), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $11,2^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,7^\circ$, $29,4^\circ$ и $22,6^\circ$.

45 48) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 17), 46) или 47), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.19.

49) Кроме того, изобретение относится к кристаллической соли, в частности по

существо чистой кристаллической соли, СОЕДИНЕНИЯ ((1R*,2R*,4R*)-2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты), при этом указанная кристаллическая соль состоит из:

- 5 - 1 эквивалента СОЕДИНЕНИЯ,
 - кислотной компоненты, состоящей из около 1 эквивалента серной кислоты; и
 - около 6 эквивалентов воды.

50) В другом варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 49), характеризующейся наличием пиков на
 10 порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 11,78°, 13,69° и 14,19°.

51) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 49) или 50), характеризующейся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 2,85°, 8,50°, 9,50°, 11,78°, 13,26°, 13,69° и 14,19°.

15 52) В еще одном варианте осуществления изобретение относится к кристаллической соли СОЕДИНЕНИЯ по варианту 49), 50) или 51), для которой по существу характерна порошковая рентгенограмма, как показана на фиг.4.

Во избежание любых сомнений, в случае одного из вышеупомянутых вариантов осуществления, особенно одного из вариантов осуществления 19), 20), 24), 25), 27), 28),
 20 31), 32), 34), 35), 37). 38). 40), 41), 43), 44), 46), 47), 50) и 51), относящегося к «пикам на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ », указанную порошковую рентгенограмму получают с использованием $\text{CuK}\alpha_1$ -излучения ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$). При этом следует понимать, что точность полученных в настоящей заявке значений 2θ находится в интервале $\pm 0,1-0,2^\circ$. В особенности, при указании угла рефракции 2θ Тета (2θ) пика при описании варианта осуществления изобретения, и в формуле
 25 изобретения, данные значения 2θ следует понимать как интервал $\pm 0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) от заданного значения, и предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

Во избежание любых сомнений относительная конфигурация стереоизомеров обозначается следующим образом: (1R*,2R*,4R*)-2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-
 30 бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомасляной кислоты означает (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомасляной кислоты или (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-
 35 2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомасляной кислоты, или смеси этих двух энантиомеров, например рацемат.

Рассматривая настоящее изобретение в целом, в данной заявке описаны кристаллические формы солей СОЕДИНЕНИЯ, т.е. (1R*,2R*,4R*)-2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты, при этом СОЕДИНЕНИЕ может
 40 находиться в форме рацемата, в энантиомерно обогащенной форме энантиомера абсолютной конфигурации (1R,2R,4R), в энантиомерно обогащенной форме энантиомера абсолютной конфигурации (1S,2S,4S), или в форме любой смеси данных двух энантиомеров. Предпочтительной является энантиомерно обогащенная форма, имеющая отрицательное оптическое вращение, определенное согласно способу, описанному в
 45 настоящей заявке.

В случае, когда для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется множественная форма, следует понимать, что это подразумевает также и единственную форму соединения, соли и т.п.

Термин «энантиомерно обогащенный» в контексте настоящего изобретения означает, что, по крайней мере, 90, предпочтительно, по крайней мере, 95 и более предпочтительно, по крайней мере, 99% по массе СОЕДИНЕНИЯ находится в форме одного энантиомера СОЕДИНЕНИЯ.

5 Термин «по существу чистый» в контексте настоящего изобретения означает, что, по крайней мере, 90, предпочтительно, по крайней мере, 95 и более предпочтительно, по крайней мере, 99% по массе кристаллов СОЕДИНЕНИЯ присутствуют в кристаллической форме настоящего изобретения, в частности в отдельной кристаллической форме настоящего изобретения.

10 При обозначении пиков, например, на порошковой рентгенограмме, общим приближением является представление на основе соотношения S/N (S=сигнал, N=шум). Согласно этому определению, когда говорят о наличии пика на порошковой рентгенограмме, то под этим понимают, что данный пик на рентгенограмме определен соотношением S/N (где S=сигнал, N=шум), большим, чем x (x представляет собой
15 числовое значение более 1), обычно более 2, особенно более 3.

В данном контексте, если говорят, что кристаллическая форма по существу характеризуется рентгенограммой, такой как показана на фиг.1-11, соответственно, то под термином «по существу» подразумевают, что присутствуют, по меньшей мере, основные пики диаграммы, указанные на данных чертежах, то есть такие, которые
20 имеют относительную интенсивность более 10%, в особенности более 20%, по сравнению с наиболее интенсивными пиками на диаграмме. Однако специалисту в области рентгеновского анализа должно быть понятно, что относительные интенсивности на рентгеновских рентгенограммах могут сильно изменяться из-за эффектов предпочтительной ориентации.

25 За исключением использования применительно к температурам в рамках настоящей заявки термин «около», указанный перед числовым значением «X», соответствует интервалу от X-10% от X до X+10% от X, и предпочтительно интервалу от X - 5% от X до X+5% от X. В случае температур в рамках настоящей заявки термин «около», указанный перед температурой Y, соответствует интервалу от Y-10°C до Y+10°C, и
30 предпочтительно интервалу от Y-5°C до Y+5°C. Комнатная температура означает температуру около 25°C. Когда в данной заявке применяется формулировка «n эквивалентов», где n - число, это означает что n приблизительно представляет собой число n, предпочтительно n в точности представляет собой число n.

Кристаллические соли, в частности по существу чистые кристаллические соли,
35 СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51) могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например в форме фармацевтических композиций для энтерального или парэнтерального введения.

Получение фармацевтических композиций может быть осуществлено методами, известными любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science
40 and Practice of Pharmacy, 21^e издание (2005), часть 5, «Фармацевтическое производство» [опубликовано Lippincott Williams and Wilkins]), путем приведения кристаллических форм настоящего изобретения, необязательно в сочетании с другими терапевтически значимыми соединениями, в галеновую форму введения вместе с подходящими нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими
45 носителями и, при необходимости, традиционными фармацевтическими вспомогательными средствами.

Кристаллические соли, особенно по существу чистые кристаллические соли, СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51) могут быть использованы

как отдельные компоненты или как смеси с другими кристаллическими формами или аморфной формой СОЕДИНЕНИЯ.

Кристаллические соли, в частности по существу чистые кристаллические соли, СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51) применяют для получения лекарственного средства и/или подходят для лечения или предотвращения стабильной стенокардии, гипертензии, ишемии (почечной или сердечной), сердечной аритмии, включая мерцательную аритмию, гипертрофии сердца или застойной сердечной недостаточности.

Кристаллические соли, особенно по существу чистые кристаллические соли, СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51) также применяются для получения лекарственного средства и/или подходят для следующих групп заболеваний, индивидуально или в любой комбинации:

- для лечения заболеваний почек, диабета и вызванных им осложнений, гиперальдостеронизма, эпилепсии, невропатической боли или рака у людей и других млекопитающих;
- для применения в качестве агентов, понижающих свертываемость крови, противоастматических агентов, антиатеросклеротических агентов, добавок к кардиоплегическим растворам для легочного шунтирования, добавок при тромболитической терапии, в качестве антиагрегационных агентов или агентов для лечения нестабильной стенокардии;
- для лечения или профилактики гипертензии, в частности портальной гипертензии, гипертезии на фоне лечения эритропоэтином и гипертензии с низким уровнем ренина;
- для применения при гипоксических или ишемических заболеваниях, или в качестве противоишемических агентов для лечения, например, сердечной, почечной и церебральной ишемии и реперфузии (например, после операции в условиях искусственного кровообращения), коронарного и церебрального вазоспазма и т.п., в терапии заболеваний периферических сосудов (например, болезни Рейно, перемежающейся хромоты, болезни Такаюсу), серповидно-клеточных заболеваний, включая инициирование и/или развитие болевого криза;
- для лечения или профилактики расстройств, связанных с почечными, гломерулярными и мезангиальными клеточными функциями, включая острую и хроническую почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, вызванную гипертензией нефропатию, гломерулярное поражение, травмы почек, вызванные возрастными изменениями или диализом, нефросклероз, нефротоксичность, вызванную визуализирующими и контрастными агентами и циклоспорином, почечную ишемию, первичный везикоуретеральный рефлюкс и гломерулосклероз;
- для применения в терапии инфаркта миокарда, для лечения гипертрофии сердца, первичной и вторичной легочной гипертензии, в терапии сердечной недостаточности, включая ингибирование фиброза, ингибирование дилатации левого желудочка, ремоделирование, дисфункцию или рестеноз, с последующей ангиопластикой или стентированием;
- для лечения эндотоксикоза, эндотоксинового шока или геморрагического шока;
- для лечения сексуальной дисфункции как у мужчин (эректильной дисфункции, например, вызванной сахарным диабетом, повреждением спинного мозга, радикальной простатэктомией, психогенными причинами и другими случаями), так и у женщин, в результате повышения тока крови в половых органах, особенно в пещеристом теле;
- для предотвращения и/или снижения раковых поражений или поражений нервных окончаний, связанных с пролиферацией клеток;

- 5 - для лечения метаболических заболеваний или хронических воспалительных заболеваний, инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета и его последствий (например, нефропатии, ретинопатии), гиперальдостеронизма, ремоделирования костей, псориаза, артрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, саркоидоза или экзематозного дерматита;
- 10 - для лечения гепатотоксичности и синдрома внезапной смерти, ранних и прогрессирующих заболеваний печени и поражений, включая сопутствующие осложнения (например, гепатотоксичность, фиброз, цирроз), вредных последствий опухолей, такие как гипертензия, возникшая в результате гемангиоперицитомы, спастических заболеваний мочевых путей и/или мочевого пузыря, гепаторенального синдрома, иммунологических заболеваний, включая васкулит, такой как волчанка, системного склероза, криоглобулинемии смешанного типа, фиброза, связанного с почечной дисфункцией и гепатотоксичностью;
- 15 - для применения при желудочно-кишечных заболеваниях, таких как язвенный колит, болезнь Крона, поражения слизистой оболочки желудка, язвенные воспалительные заболевания кишечника и ишемические болезни кишечника, заболевания желчного пузыря или желчных протоков, таких как холангит, панкреатит, для регулирования клеточного роста, при доброкачественной гипертрофии предстательной железы, при трансплантации, или для применения в качестве противодиарейных агентов;
- 20 - для лечения расстройств, включающих бронхостеноз, или расстройств, связанных с острым или хроническим воспалением, таких как обструктивное заболевание легких и синдром расстройства дыхания у взрослых;
- 25 - для облегчения боли, включая невропатическую боль, периферическую боль и боль, связанную с раковыми заболеваниями, такую как боль, связанная с раком простаты или костей;
- для лечения заболевания сосудов центральной нервной системы, таких как инсульт, транзиторная ишемическая атака, мигрень и субарахноидальное кровоизлияние, расстройства поведения при поражении центральной нервной системы, для лечения слабоумия, включая болезнь Альцгеймера, сенильную деменцию и сосудистую деменцию, эпилепсии или расстройств сна;
- 30 - для снижения общего числа заболеваний и/или смертности в результате вышеуказанных применений.

Также настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества кристаллической соли, особенно по существу чистой кристаллической соли, СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51).

Кроме того, кристаллические соли, особенно по существу чистые кристаллические соли СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51), могут быть с успехом использованы в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из агентов, снижающих уровень липидов, таких как статины, антикоагулянтов, таких как кумарины, антитромботических агентов, таких как клопидогрель, β -блокаторов и других кардиопротекторных агентов.

Настоящее изобретение также относится к способу получения СОЕДИНЕНИЯ в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, и к способам получения и характеристики кристаллических солей СОЕДИНЕНИЯ по одному из вариантов осуществления 1)-51), при этом данные способы описаны далее в экспериментальной части.

Экспериментальная часть

Следующие примеры более подробно иллюстрируют настоящее изобретение. Температуры даны в градусах Цельсия. Если не указано иное, проценты приведены по массе.

5 Сокращения, используемые в настоящей заявке:

| | | |
|----|--------------------|--|
| | водн. | водный |
| | са. | около |
| | КХ | колоночная хроматография на силикагеле |
| | ДХМ | дихлорметан |
| 10 | ДИПА | диизопропиламин |
| | ДИПЭА | диизопропилэтиламин, основание Хенига, этилдиизопропиламин |
| | ДМАП | 4-диметиламинопиридин |
| | ДМФА | диметилформамид |
| | ДСК | дифференциальная сканирующая калориметрия |
| | экв. | эквивалент(ы) |
| 15 | Et2O | диэтиловый эфир |
| | EtOAc | этилацетат |
| | EtOH | этанол |
| | Фиг. | фигура |
| | ч | час(ы) |
| | ¹ H-ЯМР | протонный магнитный резонанс |
| 20 | Гепт | гептан |
| | Гекс | гексан |
| | НОВt | 1-гидроксibenзотриазол |
| | МЕК | 2-бутанон |
| | MeCN | ацетонитрил |
| | NEt3 | триэтиламин |
| 25 | Pd/C | палладий на углероде |
| | 2-PrOH | изопропанол |
| | Red-Al | натрий-бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид |
| | ОВ | относительная влажность |
| | КТ | комнатная температура |
| | об/мин | обороты в минуту |
| 30 | насыщ. | насыщенный |
| | МТБЭ | метил-трет-бутиловый эфир |
| | трет | третичный |
| | ТГФ | тетрагидрофуран |
| | TsOH | пара (и)-толуолсульфоновая кислота |
| | XRPD | рентгеновская порошковая дифракция |

35 Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD):

Способ 1: Съемку порошковых рентгенограмм производят на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, снабженном детектором LynxEye с 3° окном, с использованием CuK_α-излучения и отражательной геометрии (по Брэггу-Брентано).

40 Как правило, рентгеновская лампа работает в режиме 40 кВ/40 мА. Применяемый шаг съемки 0,02° (2θ), а время экспозиции на точку 37 с в диапазоне углов 2θ от 2 до 50°.

Щель расходимости устанавливают на переменное значение V12 или V20, в зависимости от глубины держателя образца. Порошок (примерно 15 мг для глубины 0,1 мм и около 80 мг для глубины 1 мм) слегка вдавливают в монокристаллический кремниевый держатель глубиной 0,1 мм или 1 мм, и в ходе съемки вращают образцы в плоскости. Выбранные образцы покрывают каптоновой пленкой. Данные дифракции получают с использованием CuK_{α1}-излучения (λ=1,5406 Å), отсекая K_{α2}-составляющую при помощи программного обеспечения для инструментальной оценки (EVA). Кроме того, для

образцов, покрытых каптоновой пленкой, фоновый сигнал вычитают посредством программного обеспечения для инструментальной оценки (EVA) во время съемки. Точность значений 2θ , обеспечиваемая в данном способе, находится в диапазоне $\pm 0,1-0,2^\circ$, что является обычным для записываемых рентгенограмм.

5 Способ 2: Съемку порошковых рентгенограмм производят на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 HTS, снабженном детектором GADD HiStar, с использованием CuK_α -излучения и отражательной геометрии. Как правило, рентгеновская лампа работает в режиме 40 кВ/40 мА. Функциональность инструмента проверена по сертифицированному корундовому эталону (NIST 1976). Образцы для съемки в условиях
10 окружающей среды готовят в виде плоских пластинок с использованием свежеполученного порошка. Примерно 3 мг порошка слегка спрессовывают на покровном стекле для микроскопии. Данные получают в диапазоне углов 2θ от $7,6^\circ$ до $26,7^\circ$ с 1 рамкой и временем накопления 180 с. Дифракционные данные представлены с вычтенным фоном и $\text{K}\alpha_2$ -составляющей, отсеченными при помощи программного
15 обеспечения для инструментальной оценки (EVA). Точность значений 2θ , обеспечиваемая в данном способе, находится в диапазоне $\pm 0,1-0,2^\circ$, что является обычным для записываемых рентгенограмм.

Температуры плавления измеряют на приборе Buchi B-540, и не подвергают корректировке; или же, если указано иное, при помощи дифференциальной сканирующей
20 калориметрии (ДСК):

Данные ДСК получают на калориметре Perkin Elmer DSC7. Обычно 2-3 мг образца, предварительно выдержанного в атмосфере сухого азота в течение 16 ч, нагревают в закрытой золотой ячейке со скоростью $20^\circ\text{C}/\text{мин}$ от -20°C до 200°C , Температуры
25 плавления определяют как пиковые температуры.

Оптическое вращение измеряют на приборе Jasco P-1030 при комнатной температуре, используя D-линию натрия ($\lambda=589$ нм).

^1H -ЯМР регистрируют на Bruker Advance 400 (400 МГц); химические сдвиги даны в миллионных долях (м.д.) относительно используемого растворителя; кратность: с= синглет, д=дублет, т=триплет, к=квадруплет, п=пентет, гекс=секстет, септ=септет, м= мультиплет, дм=дублет мультиплета, шир=широкий, константы взаимодействия даны в Гц. Спектры ЯМР снимают с использованием диметилового эфира гидрохинона в качестве внутреннего стандарта.

Гигроскопичность оценивают сканированием гравиметрической паровой сорбции
35 на SPS11-100m (Projekt Messtechnik, Ulm, Германия), скорость сканирования соответствует 5% изменению относительной влажности в течение часа, цикл начинают при относительной влажности 50% с последующим сканированием до сухого состояния и сканированием в обратном направлении до относительной влажности 95%.

Классификацию проводят согласно Европейской Фармакопейной Технической
40 Инструкции (изд. 1999), например:

слегка гигроскопичный - увеличение массы менее 2% и равно, или превосходит, 0,2% масс./масс. Учитывается изменение массы между относительной влажностью 40% и 80% при восходящем сканировании.

ЖХ-МС проводят в следующих условиях: Finnigan Navigator с двухступенчатым насосом HP 1100 и DAD, колонка: 4,6×50 мм, Zorbax SB-AQ, 5 мкм, 120 Å, градиент: 5-
45 95% ацетонитрила в воде, 1 мин, в присутствии 0,04% трифторуксусной кислоты, поток: 4,5 мл/мин, t_R дано в минутах.

Очистку соединений проводят посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: X-terra

RP18, 50×19 мм, 5 мкм, градиент: 10-95% ацетонитрила в воде, содержащей 0,5% муравьиной кислоты), или на хроматографической колонке с силикагелем. Рацематы могут быть разделены на энантиомеры при помощи препаративной ВЭЖХ (предпочтительные условия: Daicel, ChiralCel OD 20×250 мм, 10 мкм, 4% этанол в гексане, поток 10-20 мл/мин).

I. Получение и свойства СОЕДИНЕНИЯ

Получение СОЕДИНЕНИЯ известно из WO 2008/132679:

Получение промежуточных соединений

Общие методики получения ключевых промежуточных соединений К:

Ключевые промежуточные соединения К1А и К2А, которые представляют собой производные бицикло[2.2.2.]окт-5-ен-2-ила или бицикло[2.2.2.]нон-8-ен-6-ила, получают в виде смеси основного рацемата, имеющего относительную конфигурацию (R*,R*,R*) (т.е. мостиковая группа -(CH₂)₂-циклогексенового фрагмента находится в цис-

конфигурации относительно группы -OR², представляющей собой гидроксигруппу), и неосновного рацемата, имеющего относительную конфигурацию (R*,S*,R*) (т.е. мостиковая группа -(CH₂)₂-циклогексенового фрагмента находится в транс-

конфигурации относительно группы -OR², представляющей собой гидроксигруппу).

Основной и неосновной рацематы могут быть разделены, как описано в методике А1.5 для ключевого промежуточного соединения К1А. Основной рацемат выделяют и используют для получений, описанных в примерах ниже.

К1А: трет-бутиловый эфир рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2.]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты

К1А.1: (Методика А1.1): рац-(1R*,4R*)-Бицикло[2.2.2.]октан-2,5-дион

25 мл 2-(триметилсилилокси)-1,3-циклогексадиена и 13 мл α-ацетоксиакрилонитрила смешивают и нагревают при 150°C в закрытом сосуде в течение 22 ч. Полученное темно-оранжевое вязкое масло растворяют в 200 мл MeOH. После этого по каплям добавляют раствор 2,2 г метоксида натрия в 150 мл MeOH и реакционную смесь перемешивают 3 ч при КТ, а затем выливают ее на лед/воду и экстрагируют ДХМ. Органические фазы концентрируют под вакуумом, и сырой остаток очищают КХ с использованием EtOAc-Гепт (1:2), получая 7,9 г рац-(1R*,4R*)-бицикло[2.2.2.]октан-2,5-диола.

ЖХ-МС: t_R=0,44 мин.

К1А.2: (Методика А1.2): рац-(1R*,4R*)-Спиро[бицикло[2.2.2.]октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-он

К 4,0 рац-(1R*,4R*)-бицикло[2.2.2.]октан-2,5-диола (промежуточное соединение К1А.1), растворенного в 120 мл толуола, добавляют 1,7 мл этиленгликоля и 0,27 г TsOH, и полученный раствор нагревают при кипении и интенсивном перемешивании в течение 3,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до КТ, гасят насыщ. водн. NaHCO₃,

экстрагируют Et₂O и органическую фазу выпаривают. Сырой продукт очищают КХ с использованием гекс-EtOAc (7:3), получая 2,41 г рац-(1R*,4R*)-спиро[бицикло[2.2,2]октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-она в виде желтого масла.

ЖХ-МС: t_R=0,64 мин; [M+H+CH₃CN]⁺: 224,35.

К1А.3: (Методика А1.3): Смесь рац-(7R*,8R*,10R*)- и рац-(7R*,8S*,10R*)-7,10-(1,2-этилен)-8-фенил-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ола

К раствору 2,41 г рац-(1R*,4R*)-спиро[бицикло[2.2.2.]октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-она (промежуточное соединение К1А.2) в 80 мл Et₂O по каплям в течение 10 мин

добавляют 14,5 мл раствора фенилмагнийбромида (1М в Et₂O). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при КТ.

После этого смесь осторожно гасят льдом, добавляют 8 мл 2 н. HCl и фазы разделяют. Органическую фазу выпаривают, и сырой продукт очищают КХ с использованием гепт-ЕтОAc (7:3), получая 0,37 г 7,10-(1,2-этилен)-8-фенил-1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-ола в виде бесцветного масла. (Разделение диастереомеров КХ возможно, но в данном примере не проводится.)

ЖХ-МС: $t_R=0,84$ мин; $[M-H_2O+H]^+$: 243,34.

К1А.4: (Методика А1.4): рац-(1R*,4R*)-5-Фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола К раствору 0,54 г 7,10-(1,2-этилен)-8-фенил-1,4-диокса Spiro[4.5]декан-8-ола (промежуточное соединение К1А.3) в 20 мл ацетона добавляют 200 мг TsOH и затем смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. После этого смесь гасят насыщ. водн. NaHCO₃, экстрагируют EtOAc и органическую фазу выпаривают. Сырой продукт очищают КХ с использованием Гепт-ЕтОAc (7:3), получая 0,34 г рац-(1R*,4R*)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: $t_R=0,93$ мин; $[M+H+CH_3CN]^+$: 240,11.

К1А.5: (Методика А1.5): трет-Бутиловый эфир рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты и трет-бутиловый эфир рац-(1R*,2S*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты

К раствору 0,51 мл ДИПА в 0,5 мл ТГФ при -20°C по каплям добавляют 2,2 мл н-бутиллития (1,6 М в Геке). По истечении 10 мин добавляют 0,5 мл толуола и раствор перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь охлаждают до -50°C, добавляют 0,73 мл трет-бутилацетата и перемешивание продолжают еще 1 ч при -50°C. После этого добавляют 0,32 г рац-(1R*,4R*)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола (промежуточное соединение К1А.4), растворенного в 1 мл ТГФ, и раствор перемешивают при температуре от -50°C до -20°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем выливают на лед/водн. HCl, органическую фазу отделяют, промывают и выпаривают. Сырой реакционный продукт очищают КХ с использованием Гепт-ЕтОAc (9:1), получая 0,30 г основного рацемата рац-трет-бутилового эфира (1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества и 0,07 г неосновного рацемата рац-трет-бутилового эфира (1R*,2S*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (основной рацемат): $t_R=1,06$ мин; $[M-(CH_3)_3-N_2O+H]$: 241,11.

ЖХ-МС (неосновной рацемат): $t_R=1,05$ min; $[M+H]^+$: 315,2218.

К1А.6: трет-Бутиловый эфир (1S,2S,4S)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты и трет-бутиловый эфир (1R,2R,4R)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты трет-Бутиловый эфир рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты разделяют на соответствующие энантиомеры с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Daicel ChiralPak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм; Гекс/ЕтОН 95:5, поток 16 мл/мин).

Хиральная аналитическая ВЭЖХ (колонка: Daicel ChiralPak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм; Гекс/ЕтОН 95:5, поток 0,8 мл/мин):

трет-Бутиловый эфир (1R,2R,4R)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты:

Энантиомер А: $t_R=6,70$ мин.

трет-Бутиловый эфир (1S,2S,4S)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)

уксусной кислоты:

Энантиомер Б: $t_R=7,93$ мин.

ВВ. [3-(4,7-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламин

ВВ.1-3,6-Диметоксибензол-1,2-диамин

5 3,6-Диметоксибензол-1,2-диамин получают посредством растворения 6,0 г 1,4-диметокси-2,3-динитробензола (Eur.J.Org.Chem. 2006, 2786-2794) в 220 мл EtOH, вакуумирования (3 раза) в атмосфере азота и добавления 600 мг 10 масс.% Pd/C. Затем реакционную смесь перемешивают под атмосферой Из (из баллона). По истечении 2 дней добавляют еще 300 мг 10 масс.% Pd/C и смесь перемешивают еще 24 ч.

10 Фильтрованием через слой целита и промыванием EtOH и EtOAc получают, после концентрирования под вакуумом, 4,3 г 3,6-диметоксибензол-1,2-диамина в виде черного твердого вещества.

ЖХ-МС: $t_R=0,48$ мин; $[M+H]^+$: 169,09.

15 88.2-Бензиловый эфир [3-(2-амино-3,6-диметоксифенилкарбамоил)-пропил]метилкарбаминовой кислоты

К раствору 3,1 г 4-(бензилоксикарбонилметиламино)масляной кислоты в 80 мл ДХМ добавляют 6,5 мл ДИПЭА, 1,8 г НОВt, 2,6 г EDC и 154 мг ДМАП. По окончании перемешивания в течение 10 мин добавляют 2,1 г 3,6-диметоксибензол-1,2-диамина, растворенного в 20 мл ДХМ, и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Затем реакцию гасят насыщ. водн. $NaHCO_3$, фазы разделяют, органическую фазу промывают

20 рассолом, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют под вакуумом, получая сырое указанное в заголовке соединение в виде черного масла.

25 ЖХ-МС: $t_R=0,88$ min; $[M+H]^+$:402,06

88.3-Бензиловый эфир [3-(4,7-диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метилкарбаминовой кислоты

К смеси полученного ранее сырого бензинового эфира [3-(2-амино-3,6-диметоксифенилкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты в 16 мл толуола

30 добавляют 4 мл ДМФА и 1,9 г TsOH, и реакционную смесь нагревают до $150^\circ C$ в течение 2 ч при микроволновом облучении. Затем добавляют насыщ. водн. $NaHCO_3$, и фазы разделяют. Органическую фазу промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, концентрируют под вакуумом, фильтруют через небольшой слой силикагеля и снова концентрируют. Очисткой КХ с использованием EtOAc получают 2,7 г бензинового эфира [3-(4,7-

35 диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метилкарбаминовой кислоты в виде коричневой смолы.

ЖХ-МС: $t_R=0,85$ мин; $[M+H]^+$:384,62.

40 88.4 - [3-(4,7-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламин Раствор 2,6 г бензинового эфира [3-(4,7-диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метилкарбаминовой кислоты в 60 мл EtOH 3 раза вакуумируют в атмосфере N_2 , а затем добавляют 260 мг 10 масс.% Pd/C. Затем реакционную смесь перемешивают под атмосферой H_2 (из баллона) в течение 5 ч при КТ. Фильтрованием через слой целита и промывкой EtOH дает после концентрирования под вакуумом 1,7 г [3-(4,7-диметокси-

45 1Н-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламина в виде коричневой пены.

ЖХ-МС: $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$:250.13.

Получение СОЕДИНЕНИЯ

Ссылочный пример 1А: рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-([3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомаляной кислоты

1.1 (Методика М1.1): рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-Гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусная кислота

К раствору 4,0 г рац-трет-бутилового эфира (1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты в 25 мл EtOH добавляют 2,1 г LiOH·H₂O, 8 мл H₂O и 22 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 дней, а затем концентрируют. Остаток распределяют между водой и Et₂O. Водн. слой отделяют и подкисляют 1 н. HCl, что приводит к образованию белого твердого вещества. Данное вещество отфильтровывают, промывают 5 мл водн. HCl и сушат под вакуумом, получая 3,2 г рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: t_R=0,86 мин; [M-H₂O+H]⁺:241,28.

1.2 (Методика М1.2): рац-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)-N-метилацетамид

К раствору 280 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты в 7 мл ТГФ при КТ добавляют 0,58 мл ДИПЭА, 175 мг HOBT и 250 мл EDC. По окончании перемешивания в течение 10 мин добавляют 270 мг [3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламина и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь гасят насыщ. водн. NaHCO₃, фазы разделяют, органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом. Очисткой КХ с использованием EtOAc-MeOH (от 5:1 до 2:1) получают 475 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)-N-метилацетамида в виде белой пены.

ЖХ-МС: t_R=0,91 мин; [M+H]⁺:490,06.

1.3 (Методика М1.3): рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ол

К раствору 310 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)-N-метилацетамида в 8 мл толуола по каплям добавляют 0,77 мл раствора Red-A1 (65% в толуоле) при 0°C. По окончании перемешивания в течение 10 мин при 0°C охлаждающую баню убирают и перемешивание продолжают при КТ в течение 3 ч. После этого реакционную смесь осторожно выливают на смесь 1М NaOH/лед и перемешивают 10 мин. Водн. фазу экстрагируют толуолом, а объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом. Очисткой КХ с использованием EtOAc-MeOH (2:1) получают 230 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола в виде белой пены.

ЖХ-МС: t_R=0,79 мин; [M+H]⁺:476,13.

1.4 (Методика М1.4): рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомаляной кислоты

К раствору 199 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-

ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола в 4 мл ДХМ при 0°C добавляют 0,2 мл NEt₃ и 0,1 мл изобутирилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при медленном повышении температуры до КТ. Затем реакцию гасят насыщ. водн. NaHCO₃, фазы разделяют и водн. фаза рекстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом. Остаток повторно растворяют в 3 мл EtOAc, добавляют силикагель и 1,5 мл MeOH и смесь интенсивно перемешивают в течение 7 дней. Затем смесь фильтруют, тщательно промывают EtOAc-MeOH (2:1) и выпаривают. Очисткой КХ с использованием EtOAc-MeOH (от 5:1 до 3:1+0,1% NEt₃) получают 186 мг рац-(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомазляной кислоты в виде бежевой пены. ЖХ-МС: t_R=0,90 мин; [M+H]⁺:546,23.

Ссылочный пример 2А: рац-(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомазляной кислоты

2.1: (1S,2S,4S)-(2-Гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусная кислота

Получают в соответствии с методикой М1.1 ссылочного примера 1А с использованием энантиомера Б рац-трет-бутилового эфира (1R*,2R*,4R*)-(2,-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты (см. К1А.6).

ЖХ-МС: t_R=0,91 мин; [M-H₂O+H]⁺:241,10.

2.2: (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ол

Получают в соответствии с методиками М1.2-М1.3 ссылочного примера 1А с использованием полученной ранее (2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты.

ЖХ-МС: t_R=0,78 мин; [M+H]⁺:476,09.

2.3: (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомазляной кислоты

Получают в соответствии с методикой М1.4 ссылочного примера 1А с использованием полученного ранее 2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола.

ЖХ-МС: t_R=0,89 мин; [M+H]⁺:546,19.

Ссылочный пример 3А: рац-(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-Демитокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомазляной кислоты

3.1: (1R,2R,4R)-(2-Гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусная кислота

Получают в соответствии с методикой М1.1 ссылочного примера 1 с использованием энантиомера А рац-трет-бутилового эфира (1R*,2R*,4R*)-(2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты (см. К1А.6).

ЖХ-МС: t_R=0,91 мин; [M-H₂O+H]⁺:241,16.

3.2: (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-Диметокси-1Я-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ол

Получают в соответствии с методиками М1.2-М1.3 ссылочного примера 1 с использованием полученной ранее (2-гидрокси-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ил)уксусной кислоты.

ЖХ-МС: $t_R=0,79$ мин; $[M+H]^+$: 476,09.

3.3: (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(4,7-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловый эфир изомаляевой кислоты

Получают в соответствии с методикой М1.4 ссылочного примера 1 с использованием полученного ранее 2-(2-([3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино)этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-ола.

ЖХ-МС: $t_R=0,89$ мин; $[M+H]^+$: 546,11.

Оптическое вращение: альфа D (с=10 мг/мл EtOH)=-21,5°.

¹⁰ ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) 7,39-7,37 (м, 2H), 7,30 (м, J=6,4 Гц, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,60 (с, 2 H), 6,43 (шир. д, J=7,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 6H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,54 (септ, J=7,0 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 5H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,27-1,19 (м, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 6H).

¹⁵ Биологические исследования

Анализ каналов L-типа *in vitro*

Антагонистическую активность в отношении каналов L-типа (значения IC₅₀)

соединений ссылочных примеров 1А, 2А и 3А определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом.

²⁰ Клетки первичной почки человека (НЕК293), экспрессирующие Ca_v1.2-каналы в дополнение к вспомогательным субъединицам β-2а и α2δ2-1, выращивают в культурной среде (DMEM, содержащая 10% термоинактивированной фетальной телячьей сыворотки (FCS), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 100 мг/мл G418, 40 мг/мл цеосина и 100мг/мл гигромицина). Затем клетки высеивают в количестве 20000 клеток/ячейку в 384-ячеечные стерильные черные планшеты с прозрачным дном (покрытые поли-L-лизинном, Vестon Dickinson). Засеянные планшеты инкубируют в течение ночи при 37°C в 5% CO₂. Для анализа готовят раствор KCl в виде 80 мМ маточного раствора в буфере для анализа (HBSS, содержащий 0,1% BSA, 20 мМ HEPES, 0,375 г/л NaHCO₃, с рН 7,4, регулируемого при помощи NaOH) при конечной концентрации 20 мМ.

³⁰ Антагонисты получают в виде 10 мМ маточного раствора в ДМСО, а затем разбавляют в 384-ячеечных планшетах сначала в ДМСО, а затем в буфере для анализа, получая 3-кратные растворы. В день анализа 25 мкл окрашенного буфера (HBSS, содержащий 20 мМ HEPES, 0,375 г/л NaHCO и 3 мкМ флуоресцентного кальциевого индикатора fluo-4 AM (1 мМ маточный раствор в ДМСО, содержащий 10% плуороника)) добавляют в каждую ячейку засеянного планшета. 384-ячеечные засеянные планшеты инкубируют в течение 60 мин при 37°C в 5% CO₂, а затем 2 раза промывают 50 мкл/ячейку буфера для анализа, оставляя 50 мкл/ячейку данного буфера для равновесия при комнатной температуре (30-60 мин). Внутри флуоресцентного плоскостного детектора (Fluorescent Imaging Plate Reader, FLIPR, Molecular Devices) антагонисты добавляют в планшеты в объеме 20 мкл/ячейку, инкубируют 3 мин, а затем добавляют 25 мкл/ячейку раствора KCl для клеточной деполяризации. Флуоресценцию измеряют для каждой ячейки в течение 8 минут с 2 с интервалами, и площадь под кривой каждого пика флуоресценции сравнивают с площадью пика флуоресценции, индуцированного 20 мкМ KCl,

⁴⁵ содержащего разбавитель вместо антагониста. Для каждого антагониста определяют значение IC₅₀ (концентрация (в нМ) соединения, необходимая для ингибирования 50%

KCl-индуцированного флуоресцентного отклика), составляющее вплоть до 10 мкМ. Измеренные значения IC₅₀ для соединений ссылочных примеров 1А, 2А и 3А

находятся в интервале 156-439 нМ.

Анализ каналов Т-типа *in vitro*

Антагонистическую активность в отношении каналов Т-типа (значения IC_{50})

соединений ссылочных примеров 1А, 2А и 3А определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом. Данные анализа представлены в Таблице 1.

Клетки первичной почки человека (НЕК293), экспрессирующие $Ca_v1.1$ -, $Ca_v3.2$ - или $Ca_v3.3$ -каналы, выращивают в культурной среде (DMEM, содержащая 10%

термоинактивированной фетальной телячьей сыворотки (FCS), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 100 мг/мл G418, 40 мг/мл цеосина и 100мг/мл гигромицина).

Затем клетки высеивают в количестве 20000 клеток/ячейку в 384-ячеечные стерильные черные планшеты с прозрачным дном (покрытые поли-L-лизин, Vecton Dickinson).

Засеянные планшеты инкубируют в течение ночи при 37°C в 5% CO_2 . Для анализа

получают Ca^{2+} - раствор в виде 100 мМ маточного раствора в 100 мМ

тетраэтиламмонийхлориде (ТЭА-хлорид), 50 мМ HEPES, 2,5 мМ $CaCl_2$, 5 мМ KCl, 1

мМ $MgCl_2$, с pH 7,2, регулируемого при помощи ТЭА-гидроксида, при конечной

концентрации 10 мМ. Антагонисты получают в виде 10 мМ маточного раствора в

ДМСО, а затем разбавляют в 384-ячеечных планшетах сначала в ДМСО, а затем в 100

мМ ТЭА-хлорида, 50 мМ HEPES, 2,5 мМ $CaCl_2$, 5 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, с pH 7,2,

регулируемого при помощи ТЭА-гидроксида, получая 9-кратные растворы. В день

анализа 25 мкл окрашенного буфера (HBSS, содержащий 20 мМ HEPES, 0,375 г/л

$NaHCO_3$ и 3 мкМ флуоресцентного кальциевого индикатора fluo-4 AM (1 мМ маточный раствор в ДМСО, содержащий 10% плуроника)) добавляют в каждую ячейку засеянного

планшета. 384-ячеечные засеянные планшеты инкубируют в течение 60 мин при 37°C в 5% CO_2 , а затем 2 раза промывают 50 мкл/ячейку HBSS, содержащего 0,1% BSA, 20

мМ HEPES, 0,375 г/л $NaHCO_3$, оставляя 50 мкл/ячейку данного буфера для равновесия

при комнатной температуре (30-60 мин). Внутри флуоресцентного плоскостного

детектора (Fluorescent Imaging Plate Reader- FLIPR, Molecular Devices) антагонисты

добавляют в планшеты в объеме 6,25 мкл/ячейку, инкубируют 3 мин, а затем добавляют

6,25 мкл/ячейку Ca^{2+} - раствора. Флуоресценцию измеряют для каждой ячейки с

двухсекундными интервалами в течение 8 мин, и площадь под кривой каждого пика

флуоресценции сравнивают с площадью пика флуоресценции, индуцированного 10 мкМ

Ca^{2+} , содержащего разбавитель вместо антагониста. Для каждого антагониста

определяют значение IC_{50} (концентрация (в нМ) соединения, необходимая для

ингибирования 50% Ca^{2+} - индуцированного флуоресцентного отклика), составляющее

вплоть до 10 мкМ.

Таблица 1

| Соединение ссылочного примера | IC_{50} | Соединение ссылочного примера | IC_{50} |
|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| 2А | 778 | 3А | 793 |

Влияние на изолированное сердце в соответствии с методом Лангендорффа (Ledff)

Исследуют способность соединений ссылочных примеров 1А, 2А и 3А снижать

кровеное давление и их влияние на сокращение сердечной мышцы. Значения EC_{50} на

изолированных сердцах мышей определяют в соответствии с литературными сведениями

(Doring HJ., The isolated perfused heart according to Langendorff technique function application, *Physiol. Bohemoslov.* 1990, 39(6), 481-504; Kligfield P, Horner H, Brachfeld N., A model of

graded ischemia in the isolated perfused rat heart. J. Appl. Physiol. 1976 Jun, 40(6), 1004-8).

Значение EC_{50} для соединения ссылочного примера 1А, измеренное с использованием вышеописанной процедуры метода Лангендорффа, составляет 5 нМ.

II. Получение солевых форм СОЕДИНЕНИЯ

II.а) Общая методика получения соли СОЕДИНЕНИЯ:

1 экв. СОЕДИНЕНИЯ растворяют в РАСТВОРИТЕЛЕ1. Полученный раствор нагревают до 50°C. Добавляют 2 экв. кислоты, растворенной в РАСТВОРИТЕЛЕ2. Смесь перемешивают при 50°C в течение 5 мин и источник тепла отключают. Смесь охлаждается до КТ в течение 1 ч. Если наблюдают образование осадка, смесь фильтруют и твердое вещество отделяют. В том случае если твердое вещество не образуется, смесь выпаривают до сухого состояния и добавляют 6 объемов гептана. Полученную смесь доводят до кипения и добавляют 3 объема EtOAc до полного растворения. В случае неполного растворения добавляют еще 3 объема EtOAc. Если полное растворение еще не достигнуто, то понемногу добавляют MeOH до полного растворения. После этого смесь медленно остывает до КТ. При КТ емкость выскребают шпателем и охлаждают до 0°C. После этого смесь фильтруют, и раствор выпаривают до сухого состояния на ротаторном испарителе.

Термин «объемы» в данной заявке означает 1 л на 1 кг твердого материала.

РАСТВОРИТЕЛЬ1=8 объемов EtOAc для: бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, сахарина, пара-толуолсульфоновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, яблочной кислоты, гликолиевой кислоты, кетоглутаровой кислоты и fumarовой кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ1=1,8 объемов EtOAc для: бромистоводородной кислоты и соляной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ1=8 объемов ацетона для: серной кислоты и фосфорной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ1=7 объемов ацетона для: лимонной кислоты, янтарной кислоты и винной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ2=7 объемов EtOAc для: лимонной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ2=3 объема EtOAc для: бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, метансульфоновой кислоты, салициловой кислоты и сахарина (частично растворимого);

РАСТВОРИТЕЛЬ2=3 объема MeOH для: пара-толуолсульфоновой кислоты, малоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, яблочной кислоты, гликолевой кислоты, кетоглутаровой кислоты и fumarовой кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ2=15 объемов ацетона для: янтарной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ2=12 объемов EtOH для: винной кислоты;

РАСТВОРИТЕЛЬ2=вода для: бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты.

Результаты, полученные с использованием вышеописанной общей методики, суммированы в Таблицах 1 и 2. В случае конкретных методик, используемых для получения кристаллических солевых форм СОЕДИНЕНИЯ, данные методики описаны далее в ссылочном примере С1 и примерах С2-С7.

| Таблица 1 | | |
|--|--|--|
| Характеристические данные кристаллических солевых форм СОЕДИНЕНИЯ, полученных в соответствии с общей методикой | | |
| Соль | Температура плавления /1Н-ЯМР | ХRPD |
| 5 10 дисоль бромистоводородной кислоты | Температура плавления около 93°C. 1Н-ЯМР соответствует структуре. Рентгеновская рентгенограмма, полученная способом 2, демонстрирует пики, имеющие относительную интенсивность по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, в процентах (относительная интенсивность пика приведена в скобках) при измеренных углах рефракции 2 Тета (представлены избранные пики в интервале 8-26,5° 2 Тета с относительной интенсивностью более чем 10%): 9,1° (22%), 9,5° (62%), 12,3° (23%), 12,6° (27%), 14,1° (36%), 14,6° (18%), 15,3° (86%), 15,8° (49%), 17,0° (71%), 17,9° (100%), 19,1° (81%), 19,6° (67%), 20,2° (52%), 20,6° (44%), 21,1° (54%), 22,5° (35%), 23,6° (16%), 24,5° (48%), 25,0° (42%), 25,4° (28%) и 26,1° (43%). Указанные пики соответствуют фиг.7, полученной для примера С7, приведенного ниже. Сдвиг 2 Тета 0,2-0,3° объясняется использованием способа 1 для получения рентгеновской рентгенограммы в примере С7. | Кристаллическое вещество, кристаллическая форма идентична приведенному ниже примеру С7 |
| 15 полупорная соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты | 1Н-ЯМР (D6-DMCO, 400 МГц, описаны только основные пики) δ 8,88 (д, J=9,2 Гц, 2,7 Н, 1,5 молекулы нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты), 7,94 (д, J=7,0 Гц, 2,7 Н, 1,5 молекулы нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты), 7,47-7,25 (м, 8,6 Н, молекулы нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты + 5Н), 6,99 (с, 2Н), 6,54 (дд, J=8,0 Гц, 1Н), 3,94 (с, 6Н), 3,24-3,03 (м, 8Н), 2,72 (с, 3Н), 2,56 (септ, J=7,0 Гц, 1Н), 1,14-1,06(м, 6Н). | Кристаллическое вещество, см. фиг.8 |
| 15 дисоль бензолсульфонової кислоты | 1Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,84-7,80 (м, 4Н, 2 молекулы бензолсульфонової кислоты), 7,45-7,38 (м, 8Н, 2 молекулы бензолсульфонової кислоты + 2Н), 7,34-7,29 (м, 2Н), 7,26-7,22 (м, 1Н), 6,99 (с, 2Н), 6,51 (шир. д, J=6,4 Гц, 1Н), 4,00 (с, 6Н), 3,32-3,20 (м, 8Н), 2,87 (с, 3Н), 2,60 (септ, J=7,0 Гц, 1Н), 2,46-2,27 (м, 4Н), 2,06-1,97 (м, 1Н), 1,95-1,91 (м, 1Н), 1,76-1,69 (м, 2Н), 1,49-1,40 (м, 1Н), 1,29-1,22 (м, 1Н), 1,19(д, J=2,9 Гц, 3Н), 1,18(д, J=2,9 Гц, 3Н). | Кристаллическое вещество, см. фиг.9 |
| 20 дисоль этансульфонової кислоты | 1Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,48-7,46 (м, 2Н), 7,35-7,31 (м, 2Н), 7,27-7,24 (м, 1Н), 7,00 (с, 2Н), 6,55 (дд, J=7,0, 1,2 Гц, 1Н), 4,01 (с, 6Н), 3,22-3,15 (м, 8Н), 2,87 (с, 3Н), 2,79 (кв, J=7,8 Гц, 4 Н, 2 молекулы этансульфонової кислоты), 2,62 (септ, J-7,2 Гц, 1Н), 2,50-2,29 (м, 4Н), 2,07-1,94 (м, 2Н), 1,80-1,71 (м, 2Н), 1,50-1,41 (м, 1Н), 1,29 (т, J=7,8 Гц, 6Н, 2 молекулы этансульфонової кислоты), 1,29-1,27 (м, 1Н), 1,22 (д, J=1,9 Гц, 3Н), 1,19(д, J=2,4 Гц, 3Н). | Кристаллическое вещество, см. фиг.10 |
| 25 дисоль нафталин-2-сульфонової кислоты | 1Н-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,34 (шир. с, 2Н, 2 молекулы нафталин-2-сульфонової кислоты), 7,91-7,85 (м, 8Н, 2 молекулы кислоты), 7,57-7,51 (м, 4Н, 2 молекулы нафталин-2-сульфонової кислоты), 7,38-7,35 (м, 2Н), 7,39-7,19 (м, 3Н), 6,88 (с, 2Н), 6,44 (шир. д, J=7,2 Гц, 1Н), 3,95 (с, 6Н), 3,31-3,10 (м, 8Н), 2,87 (с, 3Н), 2,58 (септ, J=7,0 Гц, 1Н), 2,47-2,25 (м, 4Н), 2,04-1,94 (м, 1Н), 1,93-1,86 (м, 1Н), 1,74-1,64 (м, 2Н), 1,46-1,36 (м, 1Н), 1,27-1,19 (м, 1Н). 1,18 (д, J=1,6 Гц, 3Н), 1,16 (д, J=2,4 Гц, 3Н). | Кристаллическое вещество, см. фиг.11 |

Таблица 2

Характеристические данные других кристаллических солевых форм СОЕДИНЕНИЯ, полученных в соответствии с общей методикой

| Соль | Метод |
|-------------------------------|---|
| дисоль бензойной кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль салициловой кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисахаринат | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль малоновой кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль яблочной кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль гликолевой кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль кетоглутаровой кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль фосфорной кислоты | Температура плавления около 145°C. 1Н-ЯМР соответствует структуре. |
| дисоль лимонной кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль янтарной кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |
| дисоль винной кислоты | 1Н-ЯМР: Соответствует структуре. |

Ссылочный пример С1: Получение и свойства дисоли соляной кислоты СОЕДИНЕНИЯ

7,598 мл водн. HCl (0,1 н.) добавляют к 200,7 мг СОЕДИНЕНИЯ, получая белую суспензию. Затем добавляют 5 мл 2-PrOH, и полученный прозрачный раствор выпаривают до сухого состояния в атмосфере азота. К остатку добавляют 4 мл МТБЭ и суспензию встряхивают при температурном цикле (Т1 20°C, Т2=25°C, время выдержки 1 ч, соответственно; скорость нагрева и охлаждения 5°C/ч, 500 об/мин). После 18

повторений суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме, получая 265 г дисоли соляной кислоты СОЕДИНЕНИЯ.

| Таблица С1 | | |
|---|---|------------|
| Характеристические данные дисоли соляной кислоты СОЕДИНЕНИЯ | | |
| Метод | Сводные данные | Примечания |
| 5 XRPD | Кристаллическое вещество. Дисоль соляной кислоты СОЕДИНЕНИЯ характеризуется наличием пиков на рентгеновской рентгенограмме при следующих углах рефракции 2 θ : 9,19°, 9,77°, 15,36°, 16,14°, 17,08° и 18,12° (в частности характеризуется 2 θ : 9,19°, 9,77° и 18,12°). | см. фиг.1 |
| Температура плавления | около 113°C | |
| 10 ¹ H-ЯМР | Соответствует структуре. | |
| Элементный анализ | Соответствует дисоли соляной кислоты. | |
| Гигроскопичность | Слабо гигроскопична (изменение массы 0,5%). | |

Пример С2: Получение и свойства дисоли метансульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ

15 0,0476 мл метансульфоновой кислоты добавляют к прозрачному раствору 199,7 мг СОЕДИНЕНИЯ в 7 мл EtOAc. Прозрачный раствор выпаривают до сухого состояния в атмосфере азота, а полученный остаток суспендируют и встряхивают в 4 мл смеси EtOAc/гептан (1;3) при температурном цикле (T1=20°C, T2=25°C, время выдержки 1 ч, соответственно; скорость нагрева и охлаждения 5°C/ч, 500 об/мин). После 18 повторений

20 суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме. Полученное твердое вещество суспендируют и встряхивают в 1 мл МТБЭ при температурном цикле (T1=20°C, T2=25°C, время выдержки 1 ч, соответственно; скорость нагрева и охлаждения 5°C/ч, 500 об/мин). После 18 повторений суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме, получая дисоль метансульфоновой СОЕДИНЕНИЯ.

| Таблица С2 | | |
|--|---|------------|
| Характеристические данные дисоли метансульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ | | |
| Метод | Сводные данные | Примечания |
| 25 XRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг. 2 |
| 30 ¹ H-ЯМР | 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,48-7,46 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,57 (шир. д, J=7,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 6H), 3,35-3,20 (м, 8H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 6H), 2 молекулы метансульфоновой кислоты), 2,63 (септ, J=7,2 Гц, 1H), 2,53-2,26 (м, 4H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,32-1,23 (м, 1H), 1,21 (д, J=2,4 Гц, 3H), 1,20(д, J=1,8 Гц, 3H). | |
| Элементный анализ | Соответствует дисоли метансульфоновой кислоты. | |

Пример С3: Получение и свойства дисоли пара-толуолсульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ

35 199,7 мг СОЕДИНЕНИЯ растворяют в 7 мл EtOAc. Затем добавляют 139,2 мг пара-толуолсульфоновой кислоты, растворенной в 10 мл EtOAc. Прозрачный раствор выпаривают до сухого состояния в атмосфере азота, а полученный остаток суспендируют и встряхивают в 4 мл смеси EtOAc/гептан (1;3) при температурном цикле (T1=20°C, T2=25°C, время выдержки 1 ч, соответственно; скорость нагрева и охлаждения 5°C/ч, 500 об/мин). После 18 циклов выпаривают растворитель, а твердый остаток

40 суспендируют в 2 мл EtOAc. После краткого воздействия ультразвуком (3 мин) суспензию встряхивают при температурном цикле (T1=20°C, T2=25°C, время выдержки 1 ч, соответственно; скорость нагрева и охлаждения 5°C/ч, 500 об/мин). После 18 повторений суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме, получая 173,8 мг дисоли

45 пара-толуолсульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ.

| Таблица С3 | | |
|--|----------------|------------|
| Характеристические данные дисоли пара-толуолсульфоновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ | | |
| Метод | Сводные данные | Примечания |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| XRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг.3 |
| ¹ H-ЯМР | ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,71-7,68 (м, 4H, 2 молекулы TsOH), 7,45-7,42 (м, 2H, 2 молекулы TsOH), 7,34-7,30 (м, 2H, 2 молекулы TsOH), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,21-7,19 (м, 4H), 7,00 (с, 2H), 6,35 (шир. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 6H), 3,23-3,15 (м, 8H), 2,87 (с, 3H), 2,60 (септ, J=7,0 Гц, 1H), 2,36 (с, 6H, 2 молекулы TsOH), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 2H), 1,49-1,41 (м, 1H), 1,32-1,23 (м, 1H), 1,20 (д, J=2,9 Гц, 3H), 1,17 (д, J=2,9 Гц, 3H). | |
| Элементный анализ | Соответствует дисоли пара-толуолсульфоновой кислоты. | |

Пример С4: Получение и свойства соли серной кислоты СОЕДИНЕНИЯ 0,733 мл водн. серной кислоты (0,5 М) добавляют к 220,2 мг СОЕДИНЕНИЯ в 10 мл МЭК, получая прозрачный раствор. По истечении 2-х дней полученную суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат под вакуумом 1 ч, получая моносоль серной кислоты СОЕДИНЕНИЯ, содержащую около 6 экв. воды.

Таблица С4

Характеристические данные соли серной кислоты СОЕДИНЕНИЯ

| Метод | Сводные данные | Примечания |
|-------------------|---|------------|
| XRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг.4 |
| Элементный анализ | Соответствует моносоли серной кислоты. (обнаружено около 1,1 экв. H ₂ SO ₄). Содержит около 6 экв. воды. | |

Пример С5: Получение и свойства дисоли малеиновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ Малеиновую кислоту (256 г, 2,2 моля, 2,1 экв.), растворенную в MeOH (630 мл, 1,1 объема), добавляют к кипящему раствору СОЕДИНЕНИЯ (682 г, 84% масс./масс.(ЯМР-анализ) в EtOAc (6,3 л, 11 объемов). Полученную смесь перемешивают при кипении в течение 15 мин, а затем охлаждают до 65-68°C в течение 30 мин и добавляют 0,04 масс./масс. затравочных кристаллов дисоли малеиновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ (затравочные кристаллы получают в результате осторожной кристаллизации с использованием этой же методики). После этого смесь охлаждают от 65-68°C до 40°C в течение 3 ч. Полученную суспензию еще охлаждают до 20°C в течение 1 ч, а затем фильтруют при 0,2 бар азота и промывают EtOAc (1500 мл 2,6 объемов). Полученное белое твердое вещество сушат под 1 атм. азота в течение 24 ч, получая 715 г (88%) дисоли малеиновой кислоты СОЕДИНЕНИЯ.

| Метод | Сводные данные | Примечания |
|--------------------|--|------------|
| XRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг.5 |
| ДСК | Эндотерма плавления с температурой плавления около 147°C. | |
| ¹ H-ЯМР | ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,31-7,21 (м, 5H), 6,68 (с, 2 H), 6,38 (шир. д, J=5,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 4H, 2 молекулы малеиновой кислоты), 3,88 (с, 6H), 3,32-3,10 (м, 8H), 2,86 (с, 3H), 2,60 (септ, J=7,0 Гц, 1H), 2,52-2,45 (м, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,96 (дд, J=14,2, 2,4 Гц, 1H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H), 1,19(д, J=2,5 Гц, 3H), 1,18 (д, J=2,5 Гц, 3H). | |
| Элементный анализ | Соответствует дисоли малеиновой кислоты. | |
| Гигроскопичность | Негигроскопична (изменение массы 0,1%). | |

Пример С6: Получение полуторной соли фумаровой кислоты СОЕДИНЕНИЯ 199,5 мг СОЕДИНЕНИЯ растворяют в 5 мл EtOAc. Затем медленно добавляют 85,4 мг фумаровой кислоты в 5 мл ТГФ. Полученный прозрачный раствор концентрируют под атмосферой азота с получением 3 мл раствора, что приводит к осаждению. Затем смесь фильтруют, и твердое вещество сушат под вакуумом. Полученное твердое вещество представляет собой полуторную соль фумаровой кислоты СОЕДИНЕНИЯ.

| Метод | Сводные данные | Метод |
|-------|---------------------------|-----------|
| XRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг.6 |

| | | |
|---------------------|---|--|
| дек | Эндотерма плавления с температурой плавления около 180°C. | |
| ¹ H-NMR | 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,25-7,20 (м, 5H), 6,73 (с, 3 H, 1,5 молекулы фумаровой кислоты), 6,59 (с, 2H), 6,35 (дд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 6H), 3,29-3,22 (м, 4H), 3,22-3,18 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,60 (септ, J=7,0 Гц, 1H), 2,53-2,46 (м, 2H), 2,28-2,21 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,96 (дд, J=14,0, 2,8 Гц, 1H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H), 1,19 (д, J=2,8 Гц, 3H), 1,18 (д, J=2,8 Гц, 3H). | |
| 5 Элементный анализ | Соответствует полуторной соли фумаровой кислоты. | |
| Гигроскопичность | Негигроскопична (изменение массы 0,1%). | |

Пример С7: Получение дисоли бромистоводородной кислоты СОЕДИНЕНИЯ

0,3665 мл водн. 2 молярной бромистоводородной кислоты медленно добавляют к раствору 199,8 мг СОЕДИНЕНИЯ в 0,4 мл ТГФ и полученную суспензию нагревают (тепловая пушка). Прозрачный раствор охлаждают до КТ, тем самым вызывая образование осадка. Затем добавляют 3 мл ТГФ, суспензию встряхивают, фильтруют и твердое вещество сушат под вакуумом (1 ч, 3 мбар). Полученное твердое вещество представляет собой дисоль бромистоводородной кислоты СОЕДИНЕНИЯ, содержащую около 3 экв. воды.

| | | |
|--|--|-----------|
| Таблица С7 | | |
| Характеристические данные дисоли бромистоводородной кислоты СОЕДИНЕНИЯ | | |
| Метод | Сводные данные | Метод |
| ХRPD | Кристаллическое вещество. | см. фиг.7 |
| ДСК | 2 широкие эндотермы с пиками около 99 и 117°C. | |
| Elemental analysis | Соответствует дисоли бромистоводородной кислоты. Содержит около 3 экв. воды. | |
| Гигроскопичность | Негигроскопична (изменение массы 0,1%). | |

Формула изобретения

1. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты, где указанная кристаллическая соль состоит из:

- 1 эквивалента (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты;

- кислотной компоненты, состоящей из 1-2 эквивалентов кислоты, выбранной из группы, состоящей из бромистоводородной кислоты, серной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, метансульфоновой кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты и этансульфоновой кислоты; и

- 0-5 эквивалентов воды.

2. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты по п.1, где указанное соединение является энантиомерно обогащенным (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-иловым эфиром изомаляной кислоты.

3. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомаляной кислоты по п.1 или 2, в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1 или 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты, 1 или 2 эквивалентов серной кислоты, 1 или 2 эквивалентов малеиновой кислоты, 1-2 эквивалентов фумаровой кислоты, 1 или 2 эквивалентов метансульфоновой кислоты, 1 или 2 эквивалентов пара-толуолсульфоновой кислоты, 1 или 2 эквивалентов бензолсульфоновой кислоты, 1-2 эквивалентов нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты,

1 или 2 эквивалентов нафталин-2-сульфоновой кислоты или 1 или 2 эквивалентов этансульфоновой кислоты.

4. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.1 или 2, в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты, 2 эквивалентов малеиновой кислоты или 1,5 эквивалентов фумаровой кислоты.

5. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.1 или 2, где указанная кристаллическая соль состоит из:

- 1 эквивалента (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты;
- 2 эквивалентов малеиновой кислоты; и
- 0 эквивалентов воды.

6. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.5, характеризующаяся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 10,15°, 20,39° и 22,63°, где указанную порошковую рентгенограмму получают с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения и точность значений 2θ находится в интервале $2\theta \pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.5, характеризующаяся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 5,07°, 8,19°, 10,15°, 15,26°, 17,61°, 20,39°, 22,63°, 23,93°, 24,27° и 25,61°, где указанную порошковую рентгенограмму получают с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения и точность значений 2θ находится в интервале $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.5, имеющая температуру плавления около 147°C, определенную дифференциальной сканирующей калориметрией, с использованием методики, раскрытой в настоящей заявке.

9. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.1 или 2, в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 1,5 эквивалентов фумаровой кислоты.

10. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.9, характеризующаяся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : 5,27°, 8,05° и 20,61°, где указанную порошковую рентгенограмму получают с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения и точность значений 2θ находится в интервале $2\theta \pm 0,2^\circ$.

11. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.1 или 2, в которой кислотная компонента указанной кристаллической соли состоит из 2 эквивалентов бромистоводородной кислоты.

12. Кристаллическая соль (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино}этил)-5-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира

изомасляной кислоты по п.11, характеризующаяся наличием пиков на порошковой рентгенограмме при следующих углах рефракции 2θ : $9,3^\circ$, $15,6^\circ$ и $17,3^\circ$, где указанную порошковую рентгенограмму получают с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения и точность значений 2θ находится в интервале $2\theta \pm 0,2^\circ$.

5 13. Фармацевтическая композиция, которая является блокатором кальциевых каналов L/T-типа, содержащая кристаллическую соль $(1R^*, 2R^*, 4R^*)-2-(2-\{[3-(4,7\text{-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино\}этил)-5\text{-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по одному из пп.5-8 и фармацевтически приемлемый носитель.$

10 14. Кристаллическая соль $(1R^*, 2R^*, 4R^*)-2-(2-\{[3-(4,7\text{-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино\}этил)-5\text{-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по п.1 или 2 для применения в качестве лекарственного средства, которое является блокатором кальциевых каналов L/T-типа.$

15 15. Применение кристаллической соли $(1R^*, 2R^*, 4R^*)-2-(2-\{[3-(4,7\text{-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)пропил]метиламино\}этил)-5\text{-фенилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илового эфира изомасляной кислоты по одному из пп.5-8 для получения фармацевтической композиции для лечения или предотвращения хронической стабильной стенокардии, гипертензии, почечной или сердечной ишемии, сердечной аритмии, включая мерцательную аритмию, гипертрофии сердца или застойной сердечной недостаточности.$

20

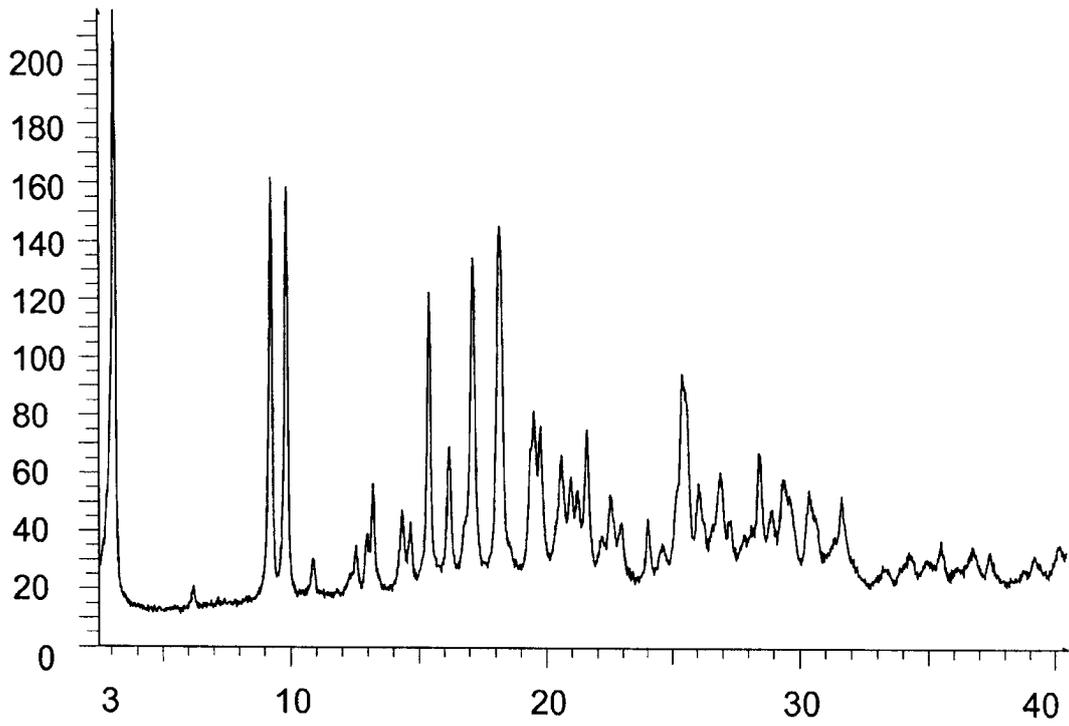
25

30

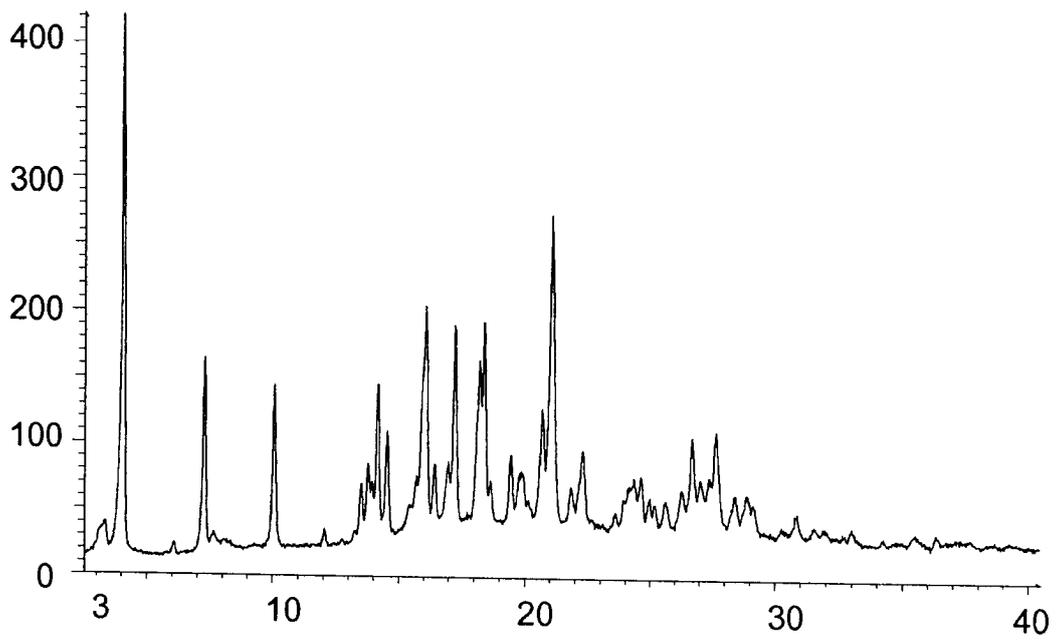
35

40

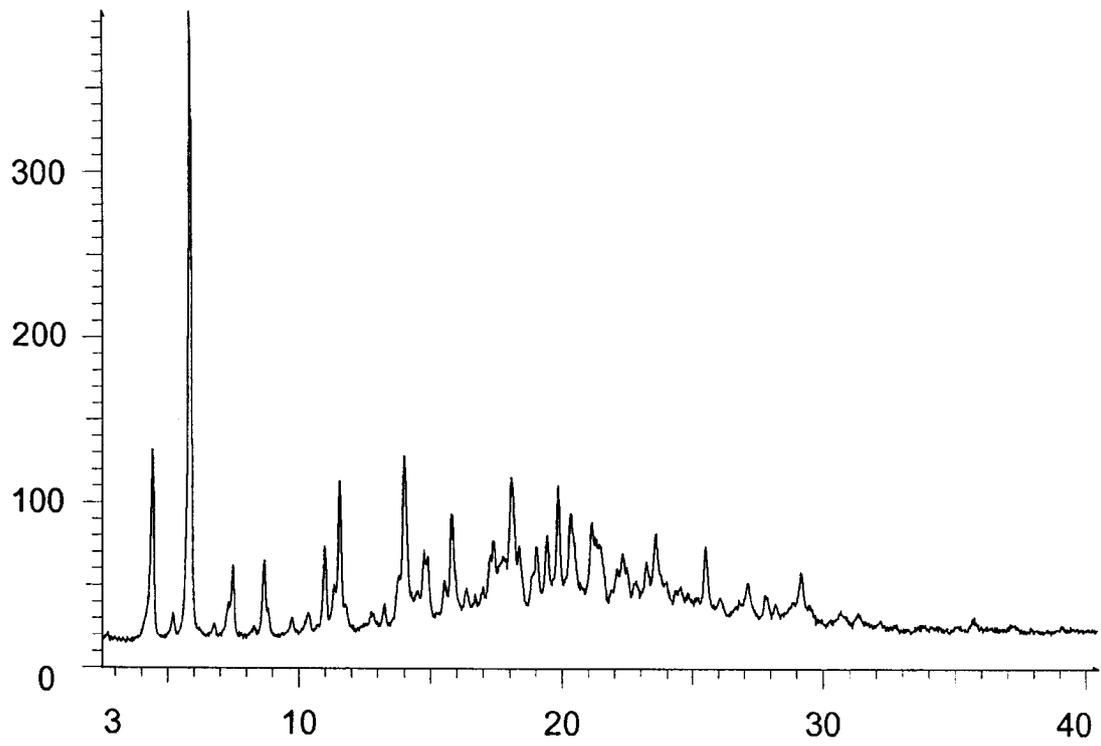
45



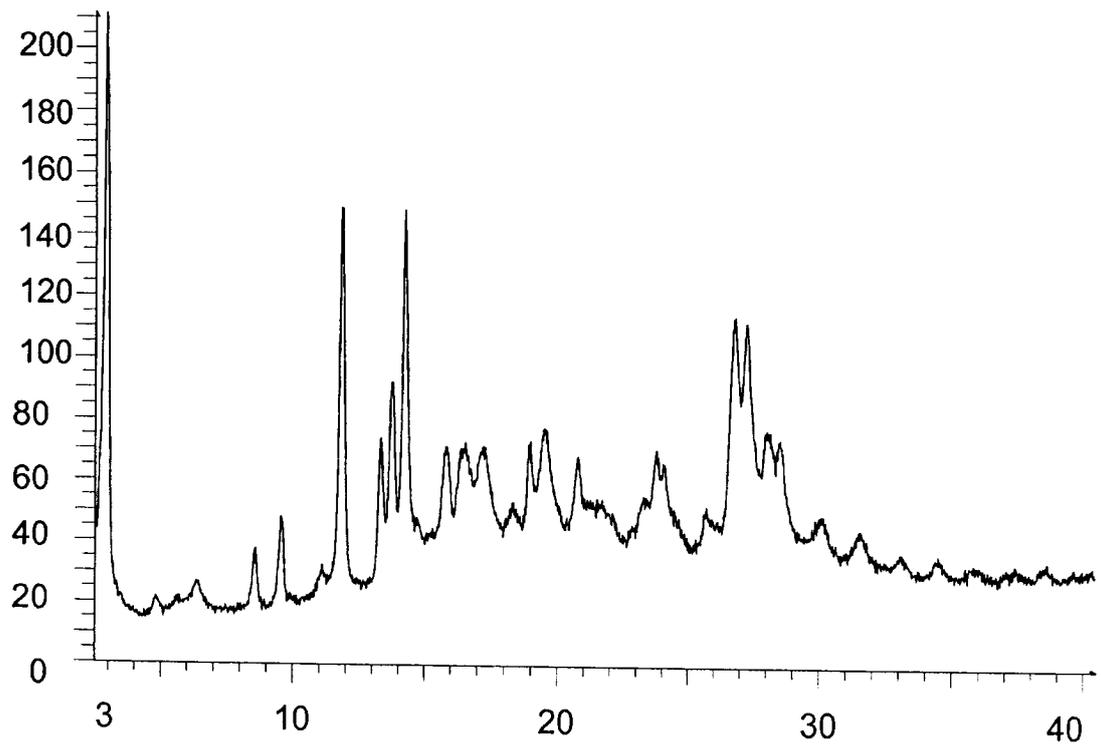
ФИГ. 1



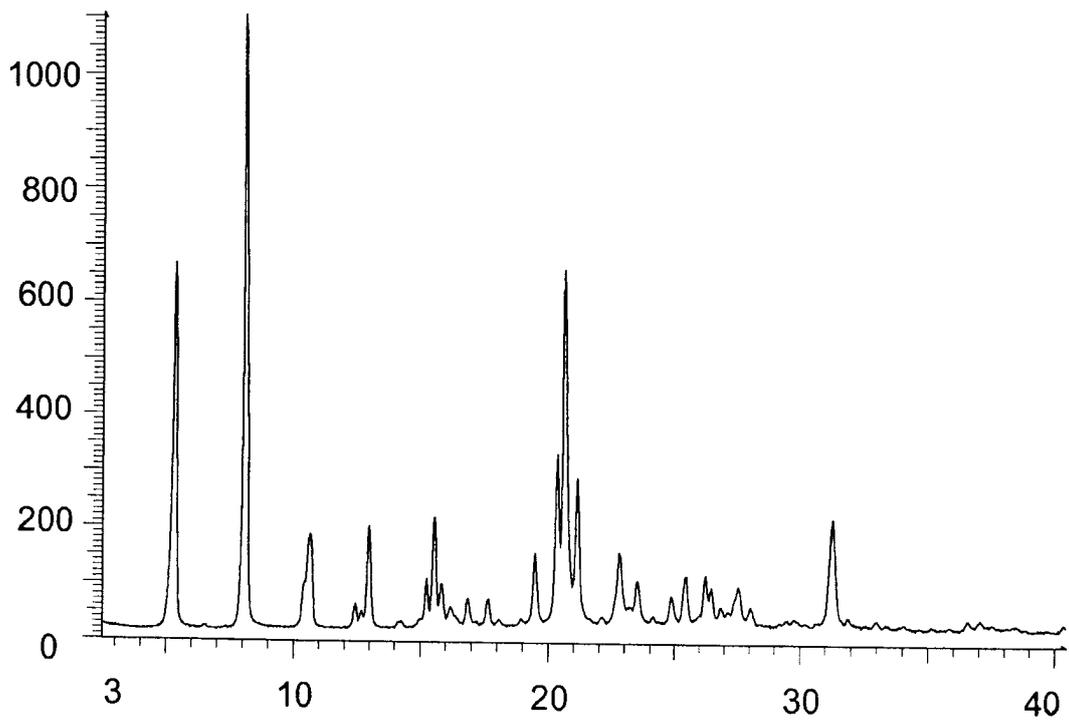
ФИГ. 2



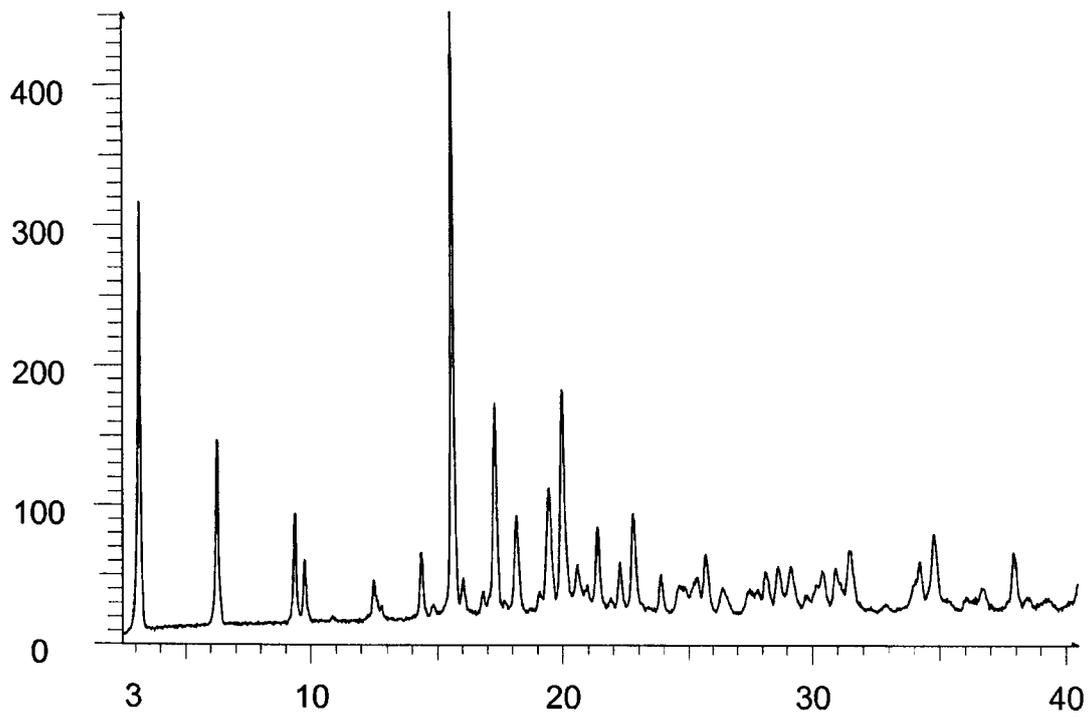
ФИГ. 3



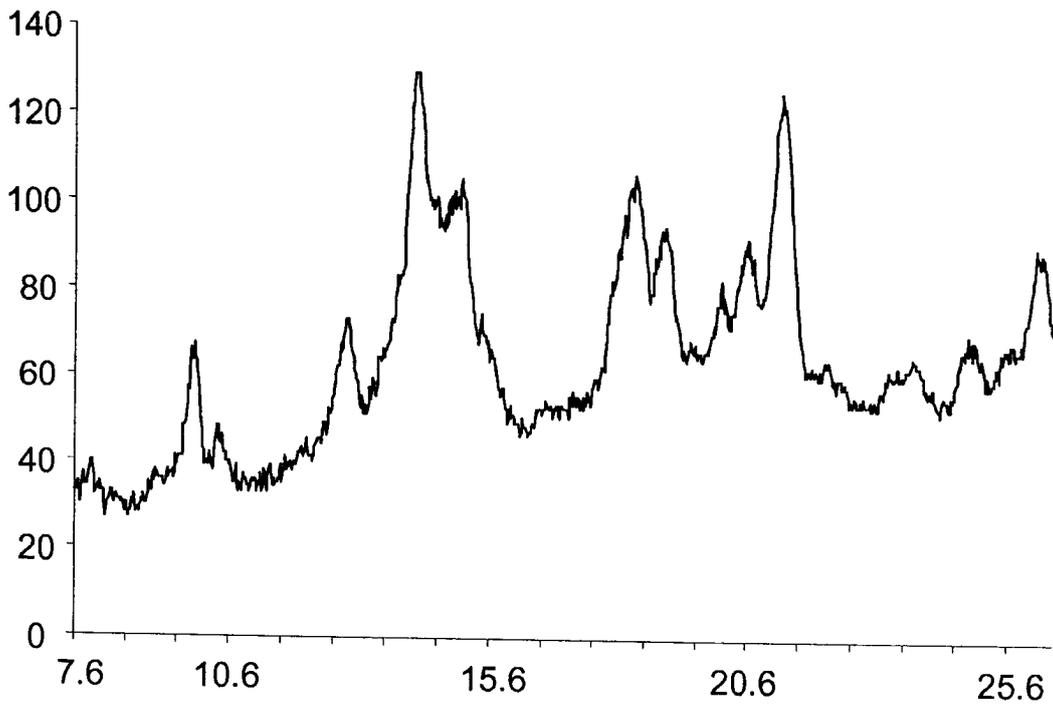
ФИГ. 4



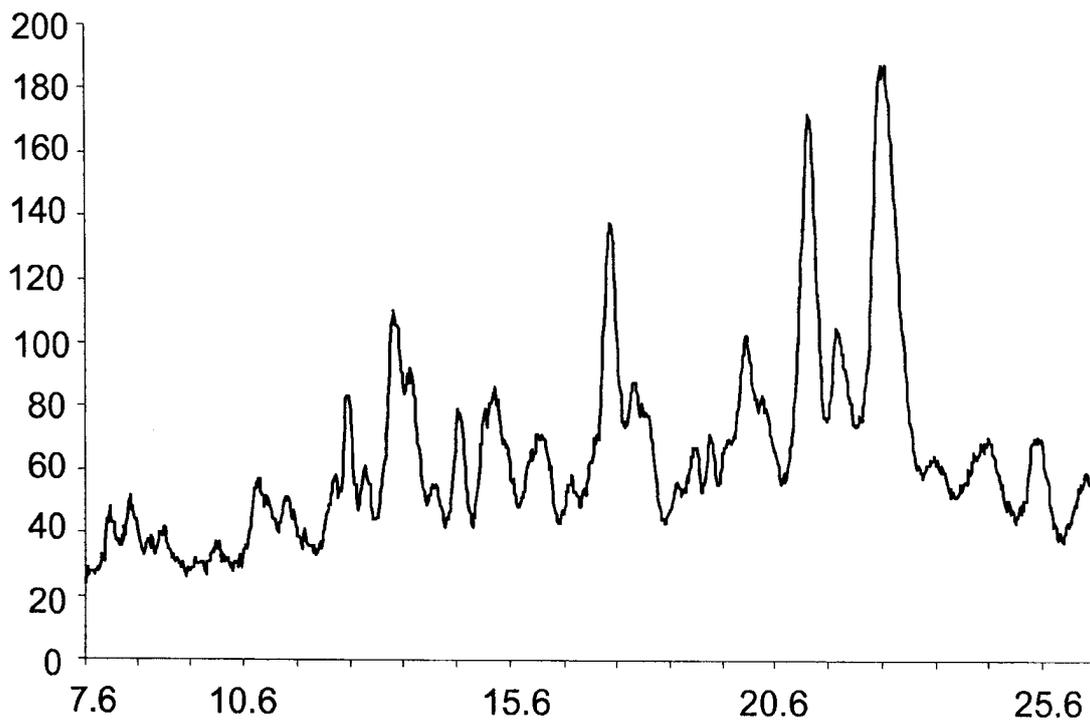
ФИГ. 6



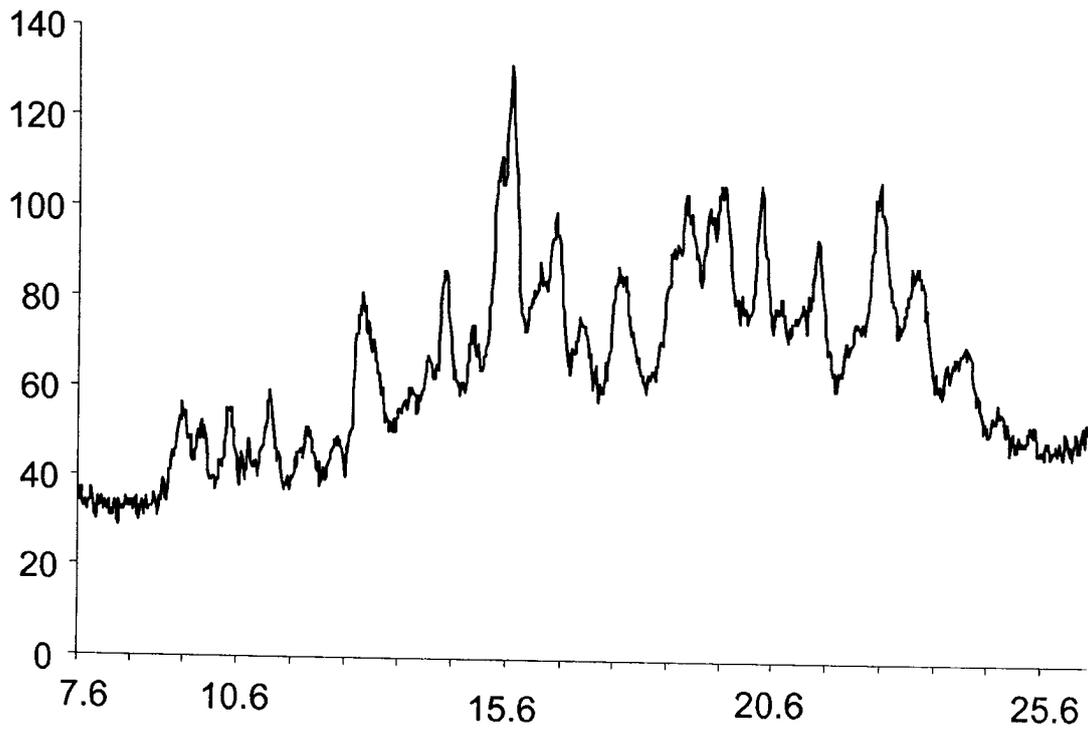
ФИГ. 7



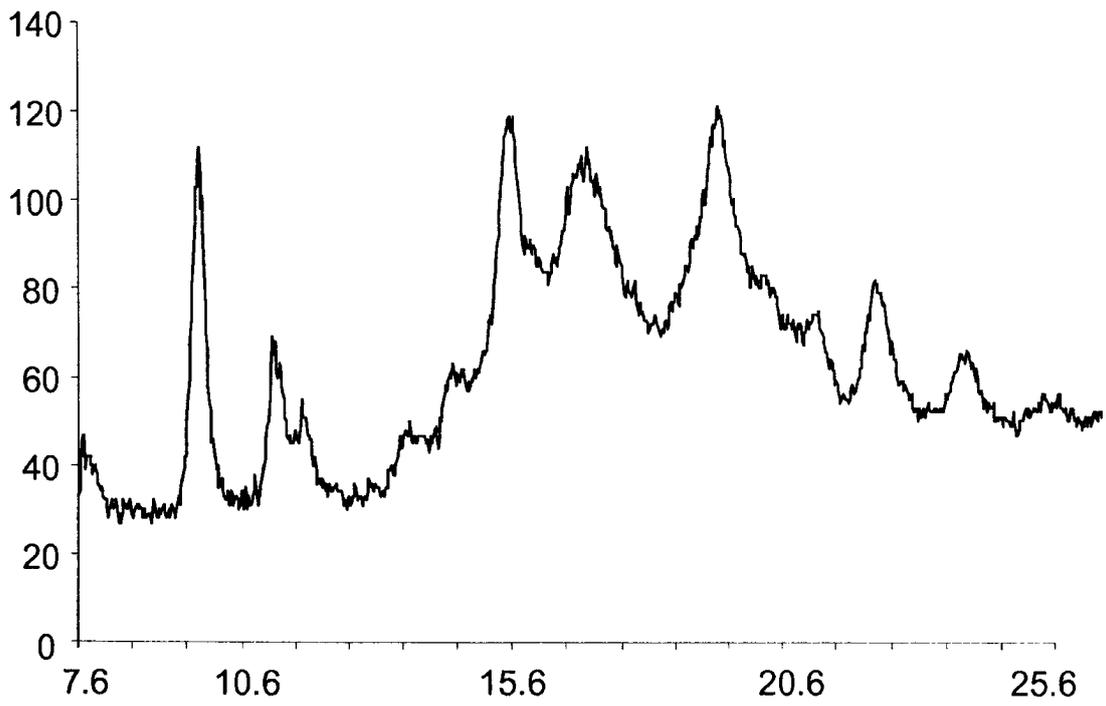
ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11